

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina I**



**UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA  
TRIDIMENSIONAL EN TIEMPO REAL  
TRANSTORÁCICA PARA EL ANÁLISIS SEGMENTARIO  
EN EL PROLAPSO MITRAL**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

**Juan Luis Gutiérrez Chico**

Bajo la dirección del doctor  
José Luis Zamorano Gómez

**Madrid, 2008**

• **ISBN: 978-84-692-1074-1**

**©Juan Luis Gutiérrez Chico, 2008**

---

# TESIS DOCTORAL

---



Utilidad de la ecocardiografía  
tridimensional en tiempo real  
transtorácica para el análisis  
segmentario en el prolapso mitral.



*Juan Luis Gutiérrez Chico*

Madrid – Vigo

2004 – 2007



## **Reconocimientos y agradecimientos:**

**Al Dr. José Luis Zamorano Gómez**, director de esta tesis, por proporcionarme la oportunidad de realizar esta investigación (amén de otras muchas) en la Unidad de Imagen Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, durante el período de 18 meses que pasé allí como becario de investigación de la Sociedad Española de Cardiología; por el estímulo (o hiperestímulo) permanente a seguir adelante en todos y cada uno de los proyectos en los que tuve fe, sin poner nunca ningún impedimento; por haber confiado en mis posibilidades en el momento en el que necesitaba que alguien apostara por mí.

**Al Dr. Andrés Íñiguez Romo**, por haberme proporcionado la estabilidad laboral y profesional necesaria para poder completar la formación científica que la elaboración de esta investigación requería, y por haber permitido que continuara con este estudio aun a costa de robarle dedicación a las tareas investigadoras de mi actual puesto de trabajo.

**Al Dr. Gonzalo Pradas Montilla y a la Dra. Elena Casquero Villacorta**, por sus valiosísimas aportaciones, su interés y colaboración en la elaboración de los aspectos quirúrgicos de este estudio.

**A toda la Unidad de Imagen Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos** de Madrid, por haberme facilitado la realización de esta investigación y haber colaborado en ella con tanto entusiasmo y dedicación. Además de eso, el tiempo transcurrido en ella cambió decisivamente mi percepción de muchas cosas: allí aprendí las bases de la Metodología de la Investigación, que comencé a sentir próxima, accesible y fascinante. El fruto de ello ha sido un interés creciente por esta faceta, que comienza a dar frutos muy gratificantes, y que esperamos que siga dándonos mucho tiempo. De ellos me llevo la enseñanza clara de que toda investigación rigurosa y útil debe servir a la Ciencia, y no “servirse de la Ciencia” para vanaglorias personales o institucionales estériles. Por último, mi estancia en esta unidad me impregnó de la perseverancia como Filosofía de vida: en esta cultura actual donde todo el mundo se esfuerza en propiciar y premiar las “iniciativas”, resultó personalmente muy enriquecedor encontrar un sistema de trabajo que premiaba aquellas “iniciativas” que su promotor era capaz de llevar a “término” de algún modo.

**A la Universidad de Valladolid** , donde estudié Medicina, porque cada mañana me levanto con la certeza de que volvería a estudiar la misma carrera en la misma Universidad.

**A la Universidad Complutense de Madrid** , donde espero inscribir y defender esta tesis, por el apoyo incondicional brindado para que ello fuera posible. Mi paso por ella será siempre recordado con emoción, y será para mí motivo de orgullo ver mi nombre unido al de esta institución a la que tanto debo.

**A Constantin Alex** , director musical de la Universidad Humboldt de Berlín, porque sus palabras durante un ensayo en la Filarmónica, “Schade, daß Sie schließlich Arzt werden!” (¡Es una pena que usted vaya a acabar siendo médico!), han retumbado en mis oídos durante mucho tiempo, llevando a mis convicciones el terremoto de la duda. Ahora que he recuperado la calma de forma inequívoca, se han convertido, en cambio, en un recuerdo precioso.

**A las personas que quiero** , próximas a mí, por su amor, su paciencia y su apoyo durante los días de “secuestro” dedicados a culminar este trabajo. Ellos son mi auténtica fortuna, y me hacen sentir realmente importante, mucho más que ningún título.

*Juan Luis Gutiérrez Chico,*

Vigo, uno de octubre de 2007.

# Índice

---

<b>Introducción.....</b>	<b>7</b>
• Evolución histórica del concepto de prolapso mitral.....	7
• Anatomía Patológica.....	24
• Herencia y genética.....	41
• Clínica.....	42
• Complicaciones.....	45
• Prevalencia.....	52
• Tratamiento.....	52
• Análisis segmentario.....	61
<b>Objetivos.....</b>	<b>67</b>
<b>Materiales y método.....</b>	<b>68</b>
• Análisis estadístico.....	83
<b>Resultados.....</b>	<b>85</b>
• Análisis general de factibilidad, grado de acuerdo y valor dgco.....	88
• Análisis por festones.....	92
• Análisis chorros excéntricos Doppler-color 3D.....	99
• Nuevos signos ecocardiográficos 3D.....	107
<b>Discusión.....</b>	<b>111</b>
• Limitaciones.....	122
<b>Conclusiones.....</b>	<b>125</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>127</b>



# Introducción

---

## **Evolución histórica del concepto de prolapso mitral.**

- **El concepto, el síndrome, el término.**

Hasta 1963 los soplos meso- y telesistólicos eran considerados “inocentes” (debido a que por regla general no se acompañaban de alteraciones en la radiografía de tórax ni en el ECG) y de probable origen extracardíaco. Tal idea se sustentaba fundamentalmente en dos pilares: En primer lugar, de acuerdo con los conocimientos de la Hemodinámica cardíaca, resultaba complicado encontrar una explicación para que un soplo debido a un defecto estructural intracardíaco apareciera precisamente en aquel momento del ciclo (meso-telesístole) en el que los gradientes de presión entre las cavidades comenzaban a disminuir, y no antes(1). En segundo lugar, según los estudios fonocardiográficos, algunos de estos soplos se extendían más allá del componente aórtico del 2º ruido, lo cual parecía confirmar su origen extracardíaco(2).

En febrero de 1963 John Brereton Barlow publica por primera vez en la Maryland State Medical Journal (tras ser rechazado inicialmente en Circulation) un curioso hallazgo: 7 pacientes con click mesosistólico y soplo telesistólico a los que se había realizado un cateterismo y en los que se observaba insuficiencia mitral en la ventriculografía (3). Su conclusión era que, en contra de lo que se creía hasta entonces, un soplo telesistólico podía tener origen intracardíaco. Barlow era jefe de Cardiología del Hospital Universitario de Witwatersrand (Sudáfrica) y había destacado por sus trabajos sobre fonocardiografía. Asimismo había sido pionero en el uso de nitrito de amilo y fármacos vasoactivos para diferenciar distintos tipos de soplo (4). Para demostrar la hipótesis de que los soplos telesistólicos corresponden en realidad a insuficiencia mitral, Barlow publica en octubre de 1963 en American Heart Journal el resultado de someter a estos 7 pacientes a fonocardiografía con pruebas dinámicas(5): sorprendentemente, al administrar nitrito de amilo o realizar maniobra de Valsalva los soplos aumentaban en intensidad (al contrario de lo esperable en la insuficiencia mitral); al administrar fenilefrina el soplo también aumentaba en intensidad (tal como sería de esperar en la insuficiencia mitral). A pesar de estos hallazgos contradictorios, Barlow concluye que el hecho de que el soplo varíe con las pruebas dinámicas confirma su origen intracardíaco, probablemente correspondiendo a algún tipo de insuficiencia mitral. En la sección discusión apunta como posibilidad “alguna anomalía de las cuerdas tendinosas o de



la anatomía valvular mitral que resultara en máxima insuficiencia mitral cuando el volumen ventricular fuera mínimo”, es decir, en telesístole. Resulta fascinante la elegancia del razonamiento, (al igual que sorprendente que tan trascendental artículo en la Historia de la Cardiología no pereciera en la rigidez del proceso de revisión, con n=7 y resultados totalmente contradictorios).

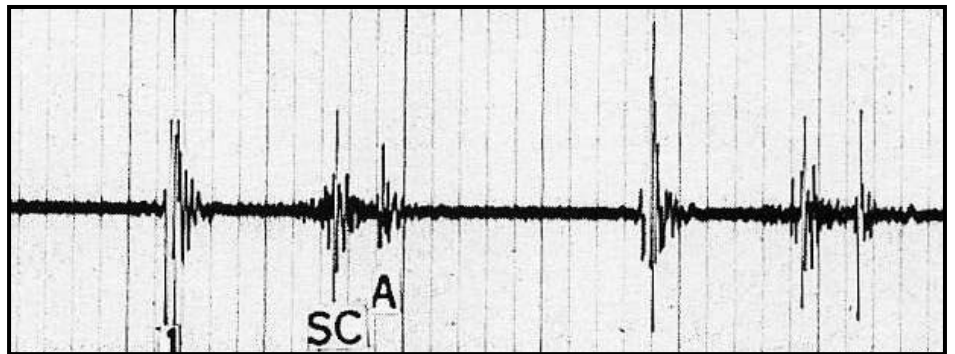
En abril de 1964 el Dr. Bernard Tabatznik, editor de la Maryland State Medical Journal (y antiguo compañero de estudios de Barlow en Johannesburgo y en el Hospital de Baragwanath –Soweto-), invita a J.B. Barlow a dar una conferencia en el Johns Hopkins Hospital (Baltimore) para exponer sus hallazgos y teorías. En esta conferencia, posteriormente publicada (6), Barlow presenta los resultados correspondientes a 45 pacientes y define por primera vez un síndrome consistente en:

- 1) Click mesosistólico (Figura 1).
- 2) Soplo meso- o telesistólico (Figura 2).
- 3) Ventriculografía en la que se observa insuficiencia mitral y “dilatación aneurismática del velo posterior mitral”.

Entre el público asistente se encontraba John Michael Criley, profesor de Radiología Cardiovascular, quien observó con atención las imágenes con las que Barlow ilustraba la “dilatación aneurismática del velo posterior mitral”. Criley buscó a Barlow tras la conferencia para discutir con él este hallazgo, y acabó por convencerle de que sus ventriculografías no mostraban en realidad una “dilatación aneurismática” sino una “protrusión” del velo posterior mitral en la aurícula izquierda (Figura 3). Desde entonces, Barlow haría referencia a su síndrome como “protrusión aneurismática” del velo posterior en la aurícula izquierda (7). A su vez, el propio Criley publicó una serie de 5 pacientes con síndrome de Barlow (8) en un artículo de obligada referencia, ya que es el primero en utilizar los términos “prolapso mitral” y “billowing valve”; asimismo establece un interesante paralelismo con el “floppy valve syndrome” recientemente descrito en la enfermedad de Marfan(9), debido a degeneración mixoide del tejido valvular. Otra perla del citado artículo aparece en la discusión, cuando Criley argumenta que, de confirmarse que el síndrome de Barlow es debido a un exceso de tejido valvular, podría beneficiarse de cirugía reparadora (observación asombrosamente visionaria en 1966).

Al mismo tiempo, otros grupos de investigadores apuntaban a que el mismo síndrome podría también encontrarse cuando era el velo anterior el que protruía en la aurícula izquierda (10). En 1968 Barlow, basándose en la descripción anatomopatológica de la válvula de uno de

Figura 1: Fonocardiograma mostrando un click sistólico en un prolapso mitral.



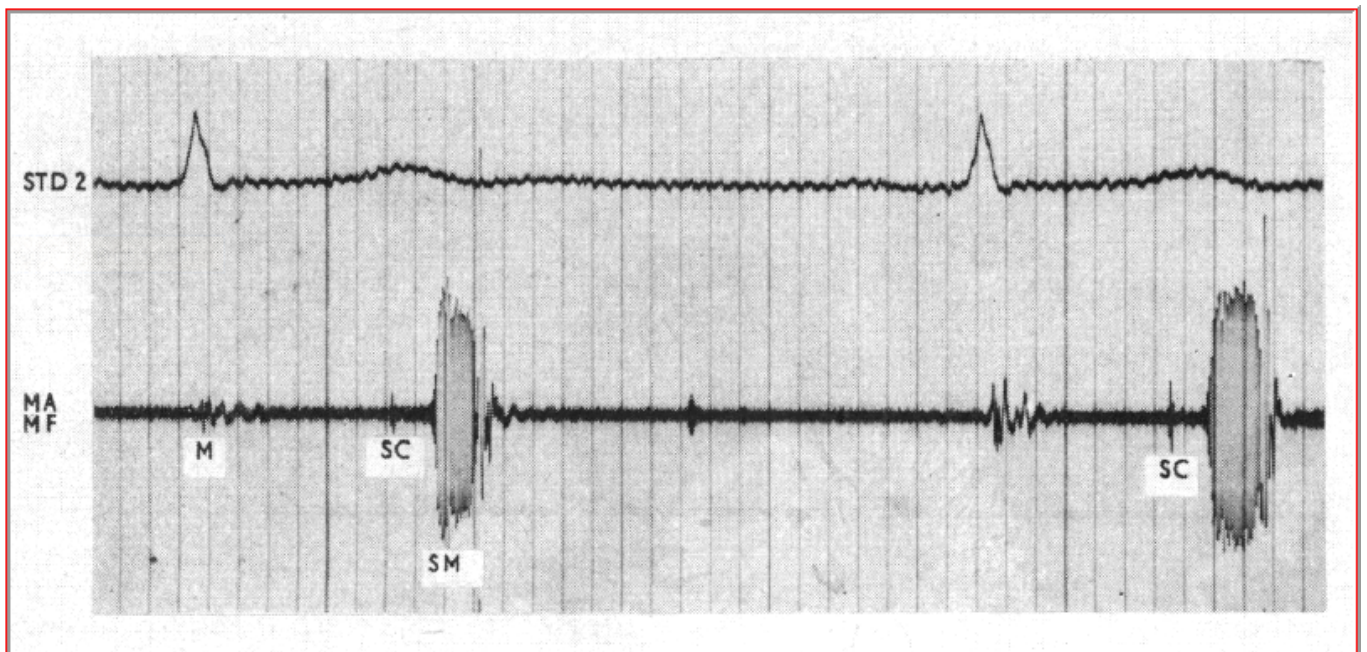
1: Primer ruido.

SC: Click mesosistólico.

A: 2º ruido (aórtico).

Tomada de (6).

Figura 2: Fonocardiograma mostrando un soplo telesistólico en un prolapso mitral.



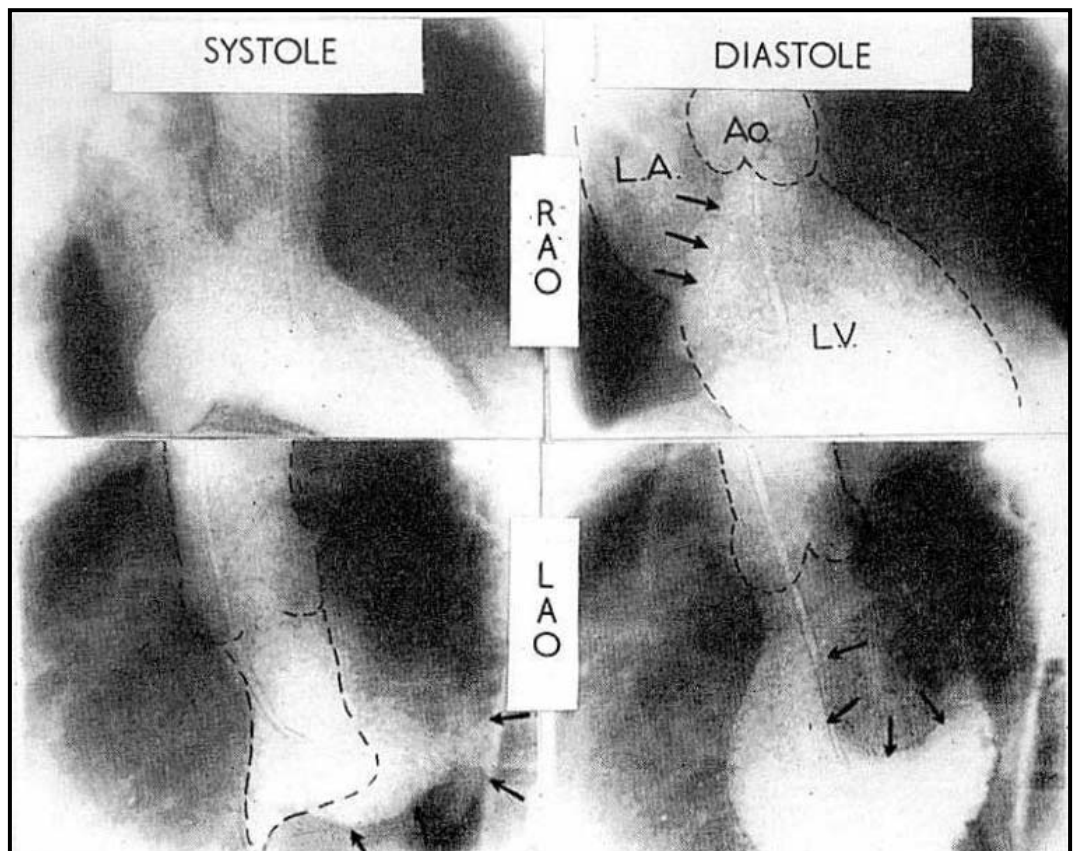
M: Primer ruido (mitral)

SC: Click mesosistólico.

SM: Soplo telesistólico (systolic murmur).

Tomada de (11).

Figura 3: Ventriculografías izquierdas en el prolapso mitral.  
 Proyección oblicua anterior derecha. La flechas señalan la protrusión del velo posterior mitral en la aurícula izquierda.  
 Tomada de (12).



Proyecciones oblicua anterior derecha (arriba) e izquierda (abajo). La flechas señalan la protrusión del velo posterior mitral en la aurícula izquierda. Tomada de (8).

sus pacientes fallecido por muerte súbita, y en el análisis comparativo con los clicks post-valvuloplastia, sugería que la alteración estructural que explicaría click y soplo probablemente radicara en un defecto de las cuerdas tendinosas (11).

- **Una nueva herramienta diagnóstica.**

En los años 70 aparece una nueva herramienta diagnóstica: el ecocardiograma. El prolapso del velo posterior mitral puede ser detectado con modo M (13-16). Los resultados son prometedores y parecen ofrecer un diagnóstico morfológico sin necesidad de realizar un estudio invasivo con ventriculografía, que era la técnica de imagen empleada hasta aquel momento. Se definen varios patrones morfológicos (Figura 4): el más frecuente consiste en un desplazamiento posterior mesosistólico de los velos, produciendo una forma típica en signo de interrogación. Otro patrón fiable para el diagnóstico consiste en el desplazamiento posterior holosistólico acusado de los velos, dando la típica forma “en hamaca”. Inicialmente se exige un desplazamiento posterior telesistólico  $>2\text{mm}$ , u holosistólico  $>3\text{mm}$  para el diagnóstico (17;18). Posteriormente se abandonará el patrón holosistólico como diagnóstico de prolapso (19). Más controvertido resulta el patrón definido por un desplazamiento posterior más ligero de los velos, que ofrece dudas sobre su utilidad para el diagnóstico de prolapso, que finalmente también se desestimarán. Mientras se describen estos patrones, varios trabajos son críticos respecto al valor diagnóstico del modo M(20-23). En este contexto el modo bidimensional 2D en tiempo real irrumpe como técnica de imagen ideal para el diagnóstico no invasivo de esta entidad, ya que ofrece una visión directa de la anatomía funcional de los velos mitrales (23-31). En estos trabajos, que emplean vista apical de 4 cámaras, el eco 2D en tiempo real parece tener buena correlación con la ventriculografía (25) e incluso se sugiere la idea de que sería capaz de detectar prolapsos mitrales clínicamente silentes, que cursan sin click ni soplo, y que por tanto debería ser el patrón de referencia para el diagnóstico de esta entidad clínica (28;29).

- **El descrédito.**

La irrupción del eco 2D en tiempo real en el diagnóstico del prolapso mitral, avalado por los estudios anteriormente citados, tiene dos consecuencias que contribuyen al descrédito del prolapso mitral como entidad nosológica.

En primer lugar, abundan los trabajos que asocian el prolapso mitral con patología muy diversa:



Figura 4: Patrones ecocardiográficos en modo-M de prolapso mitral.

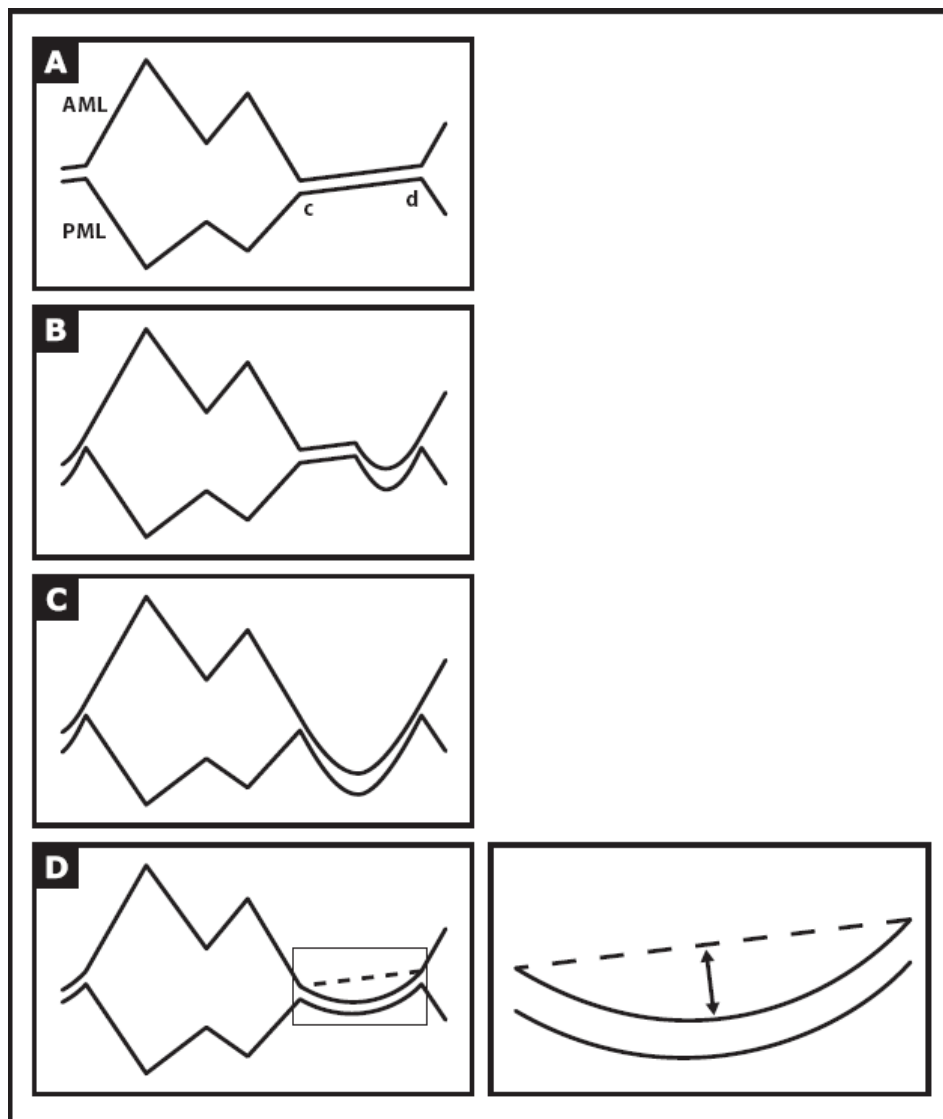
A) Válvula mitral normal (AML = Anterior mitral leaflet; PML = Posterior mitral leaflet); en diástole el velo anterior tiene forma de M y el posterior de W; en sístole ambos velos muestran una ligera pendiente (cd).

B) Movimiento posterior en mesosístole de los velos, dando una típica forma en signo de interrogación.

C) Marcada protrusión holosistólica de los velos, en forma de hamaca.

D) Ligera protrusión en sístole de los velos. Así como los patrones B y C eran considerados fiables para el diagnóstico de prolapso, este patrón D era más controvertido.

Tomada de (32).



- 1) Enfermedades congénitas del tejido conjuntivo, como el Ehlers-Danlos (33;34), el pseudo-xantoma elástico (35), la osteogénesis imperfecta (36) o el síndrome de Marfan (37).
  - 2) Conectivopatías de base reumatológica-autoinmune, como el Lupus Eritematoso Sistémico (38), la esclerodermia (38), la enfermedad mixta del tejido conectivo (38) o el Behçet (39).
  - 3) Cromosomopatías, como el síndrome de Down (40).
  - 4) Hipertiroidismo (41).
  - 5) Niveles más bajos de factor von Willebrand (42).
  - 6) Distrofia miotónica de Steinert (43).
  - 7) Anorexia nerviosa (44-46).
  - 8) Hábito asténico o leptosómico (47).
  - 9) Anomalías esqueléticas del tórax y columna vertebral (48).
  - 10) Deformidades craneo-esqueléticas (49;50).
  - 11) Defectos congénitos del septo auricular (51-58), anomalía de Ebstein (59) y otras anomalías cardíacas congénitas (60).
- ....y un largo etcétera (61).

Si exceptuamos el punto 1 (las enfermedades congénitas del tejido conectivo), hoy día no se ha conseguido demostrar ninguna de estas asociaciones con prolapso mitral aplicando criterios diagnósticos ecocardiográficos estrictos.

La otra consecuencia que tiene la irrupción del eco 2D es la exagerada prevalencia de prolapso mitral que diversos estudios encuentran en la población general asintomática (17;62-65), muy superior a la de estudios que habían utilizado criterios meramente clínicos (66). Así Savage, al analizar la cohorte del estudio Framingham, encuentra una prevalencia del 11% (64), o Warth, al analizar una población de 193 niños entre 5 y 18 años, encuentra una prevalencia del 13% en menores de 10 años, llegando al 34% en el grupo entre 10 y 18 años (65).

Estas cifras disparatadas de prevalencia despiertan el lógico escepticismo en la comunidad científica, que llega a cuestionarse la validez del ecocardiograma para su diagnóstico o incluso la propia entidad nosológica (67-70). El crudo título de uno de los artículos de Levine a este respecto resulta ya suficientemente ilustrativo: “Prolapso mitral:

una enfermedad en busca de, o creada por, su definición” (67). Barlow mismo intentará aclarar algunos conceptos y recordar que estamos frente a un síndrome clínico, consistente en un click, un soplo telesistólico e insuficiencia mitral, además del desplazamiento sistólico del velo posterior (12;71-74). Recuerda que conviene distinguir el prolapso mitral “primario” del prolapso mitral “secundario” a otra patología, como la cardiopatía isquémica (por disfunción papilar) o la miocardiopatía hipertrófica (por disminución de la cavidad ventricular) (12). Asimismo, establece una primera clasificación – gradación del prolapso, con términos que persisten hasta nuestros días (72-74):

- 1) Los velos de una **válvula mitral normal** protruyen ligeramente en la aurícula izquierda durante la sístole (Figuras 5 y 6, A). Barlow utiliza el verbo “billow”, ya utilizado por Criley (8), de difícil traducción, que hace referencia a la forma de las olas del mar, o a la forma de una vela al hincharse.
- 2) Cuando esta protrusión es más acusada, pero no encontramos defecto de coaptación de los velos, nos encontramos ante una **válvula “billowing”** (Figuras 5 y 6, B). Esto puede ser manifiesto en el estudio ecocardiográfico, o producir un click en la auscultación (Figura 6, B).
- 3) El término **prolapso mitral** debería reservarse para aquellos casos en los que la protrusión excesiva de los velos implica un defecto de coaptación, y por lo tanto insuficiencia mitral de algún grado (Figura 5, C). En la auscultación se apreciará un click mesosistólico y un soplo telesistólico.
- 4) Algunas válvulas mitrales presentan exceso de tejido, con velos voluminosos y engrosados. Barlow las denomina **válvulas “floppy”** (flojas, colgantes). Siempre se acompañan de defecto de coaptación (prolapso mitral) y por tanto en la auscultación se apreciará click y soplo telesistólico (Figura 5, D; figura 6, C).
- 5) Si se produce rotura de cuerdas tendinosas, una porción de la válvula se moverá libremente, entrando en la aurícula durante la sístole y en el ventrículo en diástole, de modo similar a la bola del arma medieval conocida como “estrella de la mañana” (en inglés: “flail”; figura 7). Hablamos entonces de una porción **“flail”** del velo mitral (figura 5, E; figura 6, D). En este caso el soplo será casi siempre holosistólico.

Figura 5: Representación esquemática de válvula mitral normal (A), válvula "billowing" (B), prolapso mitral (C), válvula "floppy" (D) y "flail" (E).

Tomada de (74).

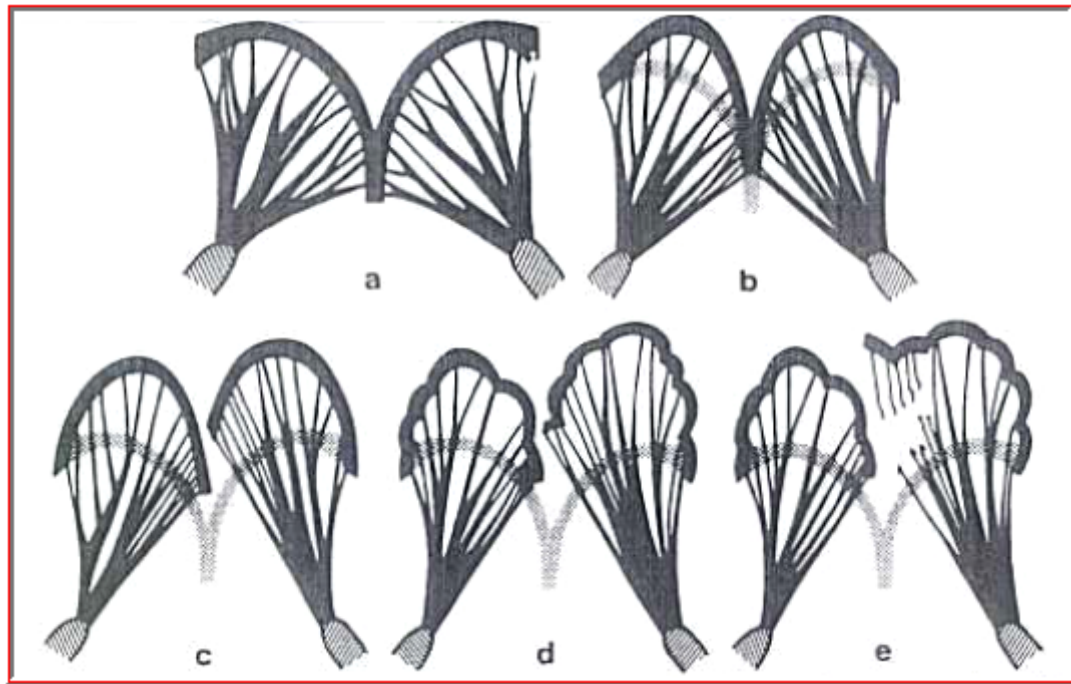




Figura 6: Anatomía, ecocardiograma y auscultación de una válvula mitral normal (A), "billowing" (B), "floppy" (C) y "flail" (D).  
Tomada de (73).

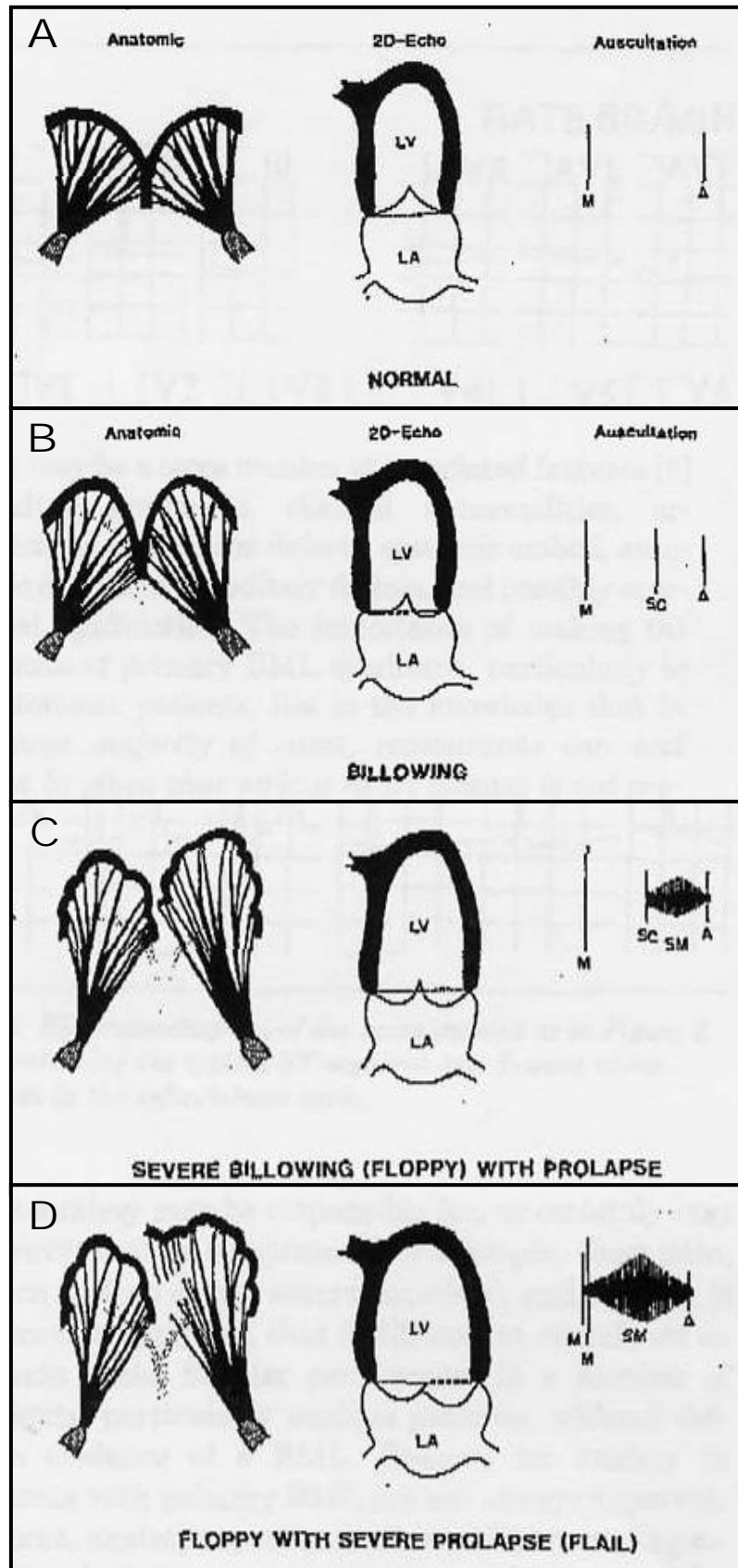


Figura 7: Estrella de la mañana (en inglés: morning star ó flail).



- **Los criterios diagnósticos.**

En un intento de normalizar esta situación, y en una analogía con los criterios publicados por Jones para el diagnóstico de fiebre reumática (75;76), Perloff publica en 1986 sus criterios diagnósticos (77), en los que se combinan clínica, auscultación y ecocardiografía. Los criterios mayores y menores de Perloff para el diagnóstico de prolapso mitral son los siguientes:

- **Criterios mayores.**

- Auscultación.

- 1) Click meso- o telesistólico.
- 2) Soplo o “whoop” (grito) telesistólico.

- Ecocardiograma 2D.

- 1) Acusado desplazamiento sistólico superior de los velos mitrales, con el punto de coaptación en el anillo mitral o superior a este (superior = lado auricular).
- 2) Desplazamiento sistólico superior ligero o moderado de los velos mitrales, más:
  - a. Rotura de cuerdas.
  - b. Insuficiencia mitral en el Doppler.
  - c. Dilatación del anillo mitral

- Ecocardiograma 2D + auscultación.

- 1) Desplazamiento sistólico superior ligero o moderado de los velos mitrales, más:
  - a. Click meso- o telesistólico.
  - b. Soplo tele- u holosistólico.
  - c. “Whoop” (grito) telesistólico.

- **Criterios menores.**

- Auscultación.

- 1) Refuerzo del 1º ruido + soplo mitral holosistólico.

- Ecocardiograma 2D.

- 1) Desplazamiento sistólico superior ligero o moderado aislado del velo posterior.

2) Desplazamiento sistólico superior ligero o moderado de ambos velos mitrales.

▪ Ecocardiograma 2D + historia clínica.

1) Desplazamiento sistólico superior ligero o moderado de los velos mitrales, más:

- a. Ataques neurológicos focales o amaurosis fugax en el joven.
- b. Parientes de 1º grado con criterios mayores.

Según estos criterios diagnósticos, la presencia de uno o más criterios mayores establece el diagnóstico de prolapso mitral (y aconseja profilaxis de endocarditis bacteriana), mientras que la presencia de criterios menores no es suficiente para establecer el diagnóstico ni para recomendar profilaxis de la endocarditis. Para este último grupo de pacientes, en los que el ecocardiograma ha revelado un cierto desplazamiento auricular de los velos mitrales en sístole, sugiere realizar seguimiento periódico de esa anomalía estructural, y propone el término “normal superior systolic displacement” de los velos mitrales.

Los criterios de Perloff continúan figurando hasta la fecha en todos los principales textos de referencia de Cardiología, a pesar de que la perspectiva sobre el prolapso mitral ha cambiado radicalmente desde 1986. Merecen varios comentarios:

- El primero es que se basan en ecocardiografía 2D con plano apical de 4 cámaras, lo cual, como expondremos a continuación con detenimiento, resulta hoy totalmente inaceptable y obsoleto.
- No establecen un criterio operacional objetivo para decidir cuándo un “desplazamiento sistólico superior” de los velos debe considerarse “marcado”, “moderado” o “ligero”. Se trata de una clasificación semicuantitativa subjetiva. El único criterio ecocardiográfico objetivo claramente mensurable y reproducible sería el nivel al que encontramos en punto de coaptación de los velos.
- El término “normal superior systolic displacement” parece encerrar una paradoja conceptual que ha sido muy criticada. Por un lado consideramos el hallazgo normal, pero por otro sugerimos seguimiento periódico de la anomalía. El propio Barlow arremetió contra esta denominación (74), proponiendo en cambio el término “billowing valve”, que fue empleado por primera vez por Criley (8) y defendido también por el cirujano Carpentier (78).

- Otro punto de conflicto con Barlow es el referente a la identidad entre prolapso e insuficiencia mitral. Recordamos que para Barlow solamente podía hablarse de prolapso si se comprobaba cierto grado de insuficiencia mitral, es decir, de defecto funcional en la válvula. Para Perloff no es así: si una válvula “billowing” (“superior systolic displacement”) se acompaña de un click, reúne criterios mayores de prolapso según Perloff, aunque no encontráramos insuficiencia mitral en el Doppler.

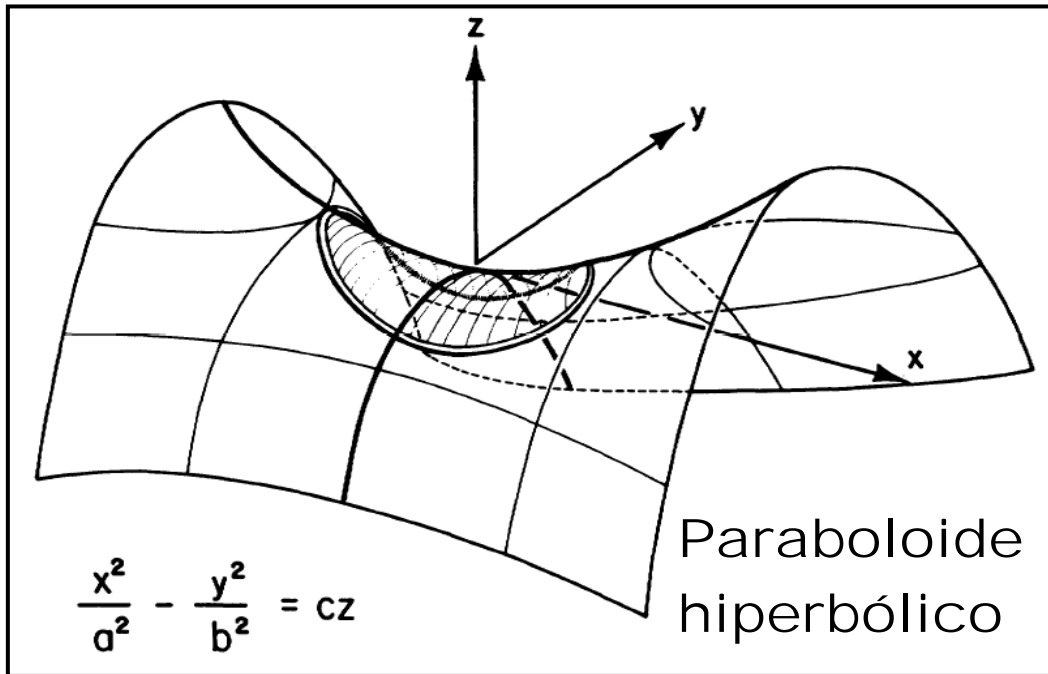
A pesar de estas críticas y de que los criterios de Perloff, tal y como fueron publicados, no tengan hoy día ninguna vigencia, hay que reconocerles el mérito indiscutible de subrayar la importancia de combinar clínica, auscultación y ecocardiograma. El prolapso mitral puede diagnosticarse sin necesidad de ecocardiograma, o con un ecocardiograma inespecífico pero apoyado por la auscultación. De esto los cardiólogos nos hemos olvidado por completo en el siglo XXI, donde el prolapso mitral vuelve a parecernos un diagnóstico meramente ecocardiográfico, al que sometemos a criterios operacionales sencillos, pero engañosos, como veremos a continuación. Por este hecho, para recordarnos que el diagnóstico de prolapso mitral empieza por la auscultación y termina en el ecocardiograma (si es preciso), los criterios de Perloff siguen mereciendo figurar en los textos actuales de Cardiología Clínica.

- **La clave del problema.**

En el mismo año que Perloff publicaba sus criterios diagnósticos, 1986, Levine daba con la clave que explicaba por qué tanta confusión acerca del diagnóstico de prolapso mitral desde que se había introducido la ecocardiografía como patrón de referencia. Levine se había mostrado muy escéptico acerca de los estudios que habían encontrado una prevalencia disparatada de prolapso mitral (17;62-65), cuestionándose la validez del método diagnóstico empleado o incluso la propia entidad nosológica (67). Asimismo le llamaba la atención un hecho curioso: algunos pacientes tenían “prolapso” de los velos en plano apical de 4 cámaras, pero no lo tenían en plano paraesternal eje largo. Esta observación era geoméricamente imposible si el anillo mitral fuera plano. Por lo tanto, el anillo mitral debería tener una estructura geométrica diferente del plano. Teóricamente, la única figura geométrica que podría explicar esto sería el paraboloide hiperbólico (figura 8), que puede mostrarse cóncavo en un plano de corte y al mismo tiempo convexo en un

Figura 8: Paraboloide hiperbólico (silla de montar).

Tomada de (79).



plano de corte perpendicular. En un trabajo brillante (79), de obligada referencia, Levine demuestra en un modelo “ex vivo” y en 20 pacientes, utilizando reconstrucción tridimensional con eco transtorácico y Doppler, que el anillo mitral tiene estructura de paraboloide hiperbólico (silla de montar), y que por tanto es posible encontrar unos velos cóncavos hacia el ventrículo en 4 cámaras, que sin embargo son convexos en paraesternal eje largo. Asimismo demuestra que el plano apical de 4 cámaras, empleado en los criterios de Perloff, puede encontrar imágenes de concavidad ventricular (prolapso) en modelos y pacientes con válvulas perfectamente normales.

Posteriores trabajos del propio Levine confirman que aquellos pacientes que sólo tienen “prolapso” de los velos en apical de 4 cámaras no tienen mayor prevalencia de otras anomalías asociadas (engrosamiento de velos, dilatación auricular, insuficiencia mitral) que la población normal, al contrario que los pacientes con prolapso en el paraesternal eje largo (80). Tecnología de reconstrucción tridimensional más sofisticada ha confirmado los hallazgos de Levine (81), y la inutilidad del plano de 4 cámaras.

Resulta especialmente interesante para la argumentación de esta tesis insistir en la importancia que ha tenido el estudio tridimensional de la válvula mitral para la comprensión y el diagnóstico del prolapso.

Los hallazgos de Levine tienen amplia repercusión, y los criterios para el diagnóstico ecocardiográfico de prolapso mitral se modifican(82). Marks, compañero de laboratorio de Levine, es quien publica el primer estudio en el que se exige como criterio diagnóstico de prolapso el desplazamiento sistólico de los velos por encima del anillo mitral en paraesternal eje largo (83). En este estudio, que comentaremos más adelante, identifica además dos grupos con pronóstico muy diferente: prolapso “clásico” (velos engrosados  $\geq 5\text{mm}$ , redundancia) y prolapso “no clásico”. Lisa Freed (84) y Dan Gilon (85), ambos compañeros de Levine en el Massachussets General Hospital, serán los primeros en publicar estudios donde se exige además que este desplazamiento sistólico por encima del anillo mitral en paraesternal eje largo sea  $\geq 2\text{mm}$ , introduciendo por primera vez un criterio operacional cuantitativo, y perfilando los criterios diagnósticos ecocardiográficos que son aceptados hoy en día por las guías de práctica clínica (86;87). Los 2 citados estudios se publican en el mismo número de New England Journal of Medicine, y merecen un comentario editorial al respecto (88).

- **¿Criterios diagnósticos?**

Llegados a este punto hemos de decir que en 2007 sigue existiendo cierta confusión acerca de cuáles son los criterios diagnósticos de prolapso mitral.

- 1) Las apelaciones de Barlow a que el prolapso mitral es una entidad clínica compuesta por un click, un soplo, desplazamiento posterior de los velos mitrales, y que requiere la presencia de un mínimo grado de insuficiencia mitral (12;71-74), hoy día han sido totalmente ignoradas. De hecho, es muy frecuente encontrar estudios en los que se habla de la prevalencia de insuficiencia mitral en una muestra de prolapso (84), lo cual sería un contrasentido para Barlow.
- 2) Los criterios clínico-ecocardiográficos definidos por Perloff (77) quedaron obsoletos el mismo año de su publicación, ya que utilizan proyección apical de cuatro cámaras, que se ha demostrado engañosa e inútil para el diagnóstico (79-81). A pesar de ello, continúan apareciendo en textos de referencia en Cardiología (89) como “criterios de Perloff modificados”. Estos criterios “modificados” no han sido validados por ninguna publicación científica, y nadie sabe a ciencia cierta la utilidad diagnóstica que tienen. De hecho, la “modificación” realizada a los criterios originales se expone de forma algo imprecisa.
- 3) El criterio operacional, meramente ecocardiográfico, de considerar un desplazamiento sistólico superior (auricular) de los velos mitrales  $\geq 2\text{mm}$  por encima del anillo goza de amplia aceptación, pero tiene bastante de convencional y arbitrario. De hecho, como se expondrá a continuación, muchos de los pacientes diagnosticados con este criterio están totalmente asintomáticos y no tienen mayor riesgo de complicaciones que la población general, por lo que cuando menos resulta cuestionable considerar el hallazgo como patológico o anómalo.

De acuerdo con la opinión actual de algunos expertos (32;89), en el trabajo objeto de esta tesis se han utilizado criterios diagnósticos clínico-ecocardiográficos, basados en nuestra propia interpretación de los criterios de Perloff “modificados”, más acorde con la evidencia disponible hoy en día, y que detallamos a continuación:



○ **Criterios diagnósticos:**

▪ Auscultación.

- 1) Click meso- o telesistólico.
- 2) Soplo telesistólico.

▪ Ecocardiograma 2D; paraesternal eje largo:

- 3) Desplazamiento sistólico superior de los velos mitrales  $\geq 2\text{mm}$  por encima del anillo.
- 4) Desplazamiento sistólico superior de los velos mitrales  $< 2\text{mm}$  por encima del anillo, más:
  - a. Rotura de cuerdas.  
ó
  - b. Insuficiencia mitral en el Doppler.

▪ Ecocardiograma 2D + auscultación.

- 5) Desplazamiento superior de los velos mitrales  $< 2\text{mm}$  por encima del anillo, más:
  - a. Click meso- o telesistólico.  
ó
  - b. Soplo tele- u holosistólico.

La presencia de cualquiera de los 5 criterios expuestos, establecería el diagnóstico de prolapso mitral.

## **Anatomía Patológica del prolapso mitral.**

Desde un punto de vista anatomopatológico, Davies definía en 1977 el prolapso mitral como una “elongación de las cuerdas tendinosas y aumento del área de los velos mitrales en grado suficiente como para permitir la protrusión de los velos en la aurícula al aplicar una sobrecarga de presión en el ventrículo izquierdo por compresión manual o mediante infusión de agua a presión”(90). Esta definición, sólo aplicable a material necrópsico e inútil desde un punto de vista clínico, apunta ya algunas de las características morfológicas del prolapso: el exceso de tejido de los velos y las anomalías en las cuerdas tendinosas. Recordemos que ya Criley (8) había deducido que estos podrían ser los rasgos morfológicos macroscópicos que definieran la enfermedad.

Sin embargo, el rasgo anatomopatológico que más claramente se asocia con el prolapso es la degeneración llamada mucinosa(91), mucoide(92;93), mixoide (94) o mixomatosa (9;95-98), cuyas características macro- y microscópicas describiremos a continuación.

- **Análisis macroscópico.**

La válvula mitral normal se compone de 2 velos, uno anterior (o aórtico) y otro posterior (o mural). El velo posterior, a su vez tiene 2 indentaciones que lo dividen en 3 festones. El velo anterior tiene una estructura más unitaria, pero se acepta su división funcional en festones considerando la correspondencia de coaptación con los festones posteriores y la división de las cuerdas tendinosas. Las dos comisuras, anterolateral y posteromedial, constituyen 2 regiones anatómicas complejas, de especial interés, con sus propias cuerdas tendinosas. En 1995 Carlos Gómez-Durán (99) y Carpentier (100) publicaron 2 nomenclaturas diferentes de los distintos festones (figura 9). Si bien coinciden en lo fundamental, se diferencian en que Durán da prioridad a la distribución de las cuerdas tendinosas, y así concede entidad anatómica diferenciada a las comisuras y divide el velo anterior en 2 festones. Carpentier, por el contrario, da prioridad a la coaptación de los velos, y divide el velo anterior en 3 festones; inicialmente también considera las comisuras como entidades diferenciadas. Tanto en una clasificación como en la otra, la numeración de los festones comienza por el más próximo a la orejuela izquierda. Así en Durán tendremos A1, A2, P1, PM (posterior medio), P2; mientras que Carpentier numera A1, A2, A3, P1, P2, P3. Durán numera las comisuras siguiendo el mismo orden: C1 (anterolateral) y C2 (posteromedial).

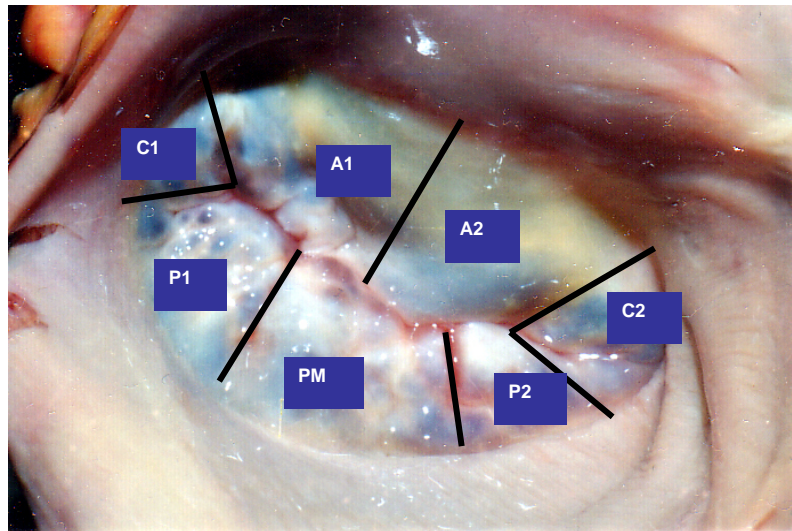
La clasificación de Carpentier goza actualmente de mayor aceptación, y con el paso del tiempo se ha perdido la inicial diferenciación de las comisuras, permaneciendo sólo la división en 6 festones (101;102).

Existen 2 músculos papilares: anterolateral (M1 de Durán) y posteromedial (M2 de Durán). Cada músculo papilar tiende cuerdas tendinosas hacia ambos velos. El anterolateral suele constar de una única cabeza, mientras que el posteromedial consta de varias. Las cuerdas tendinosas pueden clasificarse en:

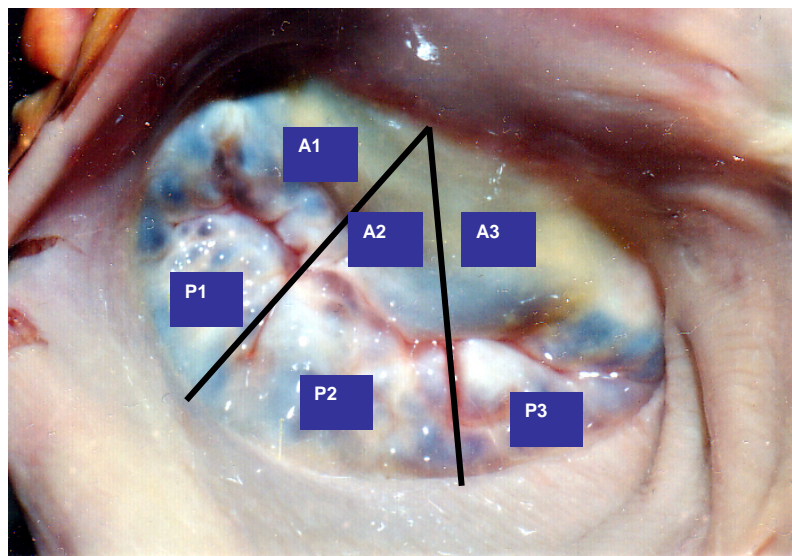
- 1) De primer orden: Se originan en el músculo papilar, y se insertan en el borde libre de los velos.
- 2) De segundo orden: Se originan en el músculo papilar, y se insertan en la cara ventricular de los velos.

Figura 9: Clasificaciones de Durán (arriba) y Carpentier (abajo) de los festones mitrales.

Vista quirúrgica.



Clasificación de Durán



Clasificación de Carpentier

- 3) De tercer orden: Se originan en la pared ventricular y se insertan en la cara ventricular del velo posterior, pues sólo se encuentran en este velo.

Durán propone simplificar esta clasificación, considerando solamente el lugar de inserción de la cuerda (anteriores, posteriores, comisurales o de hendidura), y numerándolas según el mismo criterio utilizado para festones, comisuras y músculos, comenzando por la más próxima a la orejuela izquierda.

- Degeneración mixoide.

Macroscópicamente la válvula mitral con degeneración mixoide (Figura 10) tiene una apariencia translúcida y gelatinosa (90;95), aunque a veces se acompaña de fibrosis secundaria (90). Existe un aumento del grosor de los velos (103), así como de su superficie y longitud de coaptación (104). A este exceso de tejido con respecto al anillo se conoce como redundancia. Los diámetros del anillo mitral también se encuentran a su vez aumentados (104).

Davies encontró en un estudio quirúrgico-necrópsico (90) que, cuando el prolapso afectaba sólo a unos segmentos de la válvula, los festones que con más frecuencia prolapsaban eran los del velo posterior, concretamente el “posterior central y medial” (P2 y P3 de Carpentier) y el “anterior medial” (A3 de Carpentier). Posteriores estudios ecocardiográficos (105;106) parecen coincidir en que los prolapso parciales afectan con más frecuencia al velo posterior, y dentro de cada velo prolapsan con más frecuencia los festones centrales (P2, A2), seguidos de los de la comisura inferomedial (P3, A3), y con menos frecuencia los de la comisura anterolateral (P1, A1).

- ¿Dos patrones morfológicos de prolapso?

Carpentier describe en 1980 sus conocidos “tipos funcionales” de insuficiencia mitral (78). En el tipo I existe movilidad normal de los velos mitrales; los bordes libres de los velos no rebasan el plano del anillo mitral al cerrarse en sístole, y se abren sin restricciones en diástole. En el tipo II, existe exceso de movilidad en al menos uno de los velos, de modo que su borde libre rebasa en sístole el plano valvular. En el tipo III, existe restricción de la movilidad de los velos mitrales, de modo que no abren correctamente en diástole. (Figura 11)

Figura 10: Válvula mitral mixomatosa. Aspecto macroscópico.

Tomada de (104).

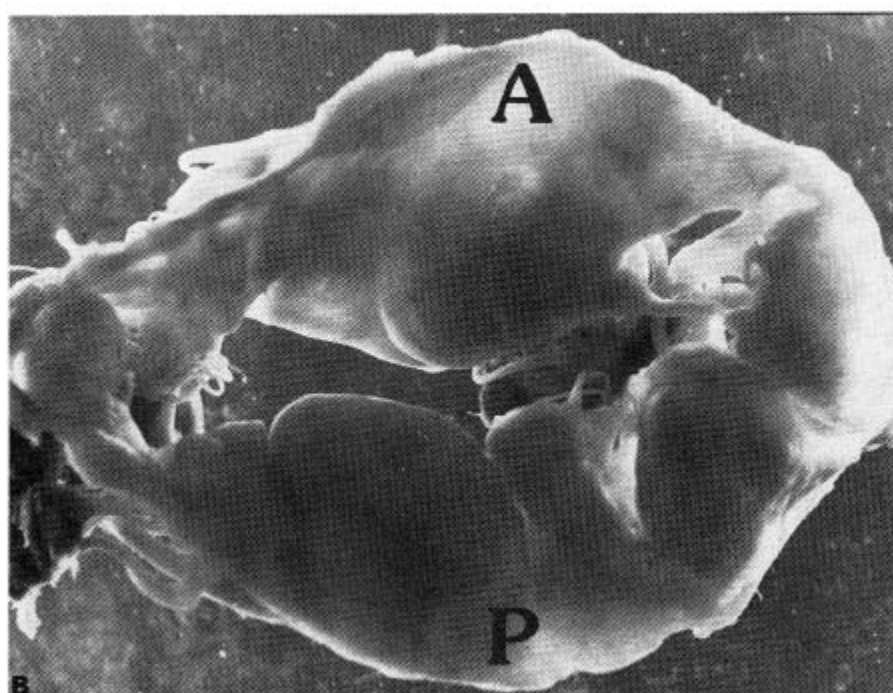
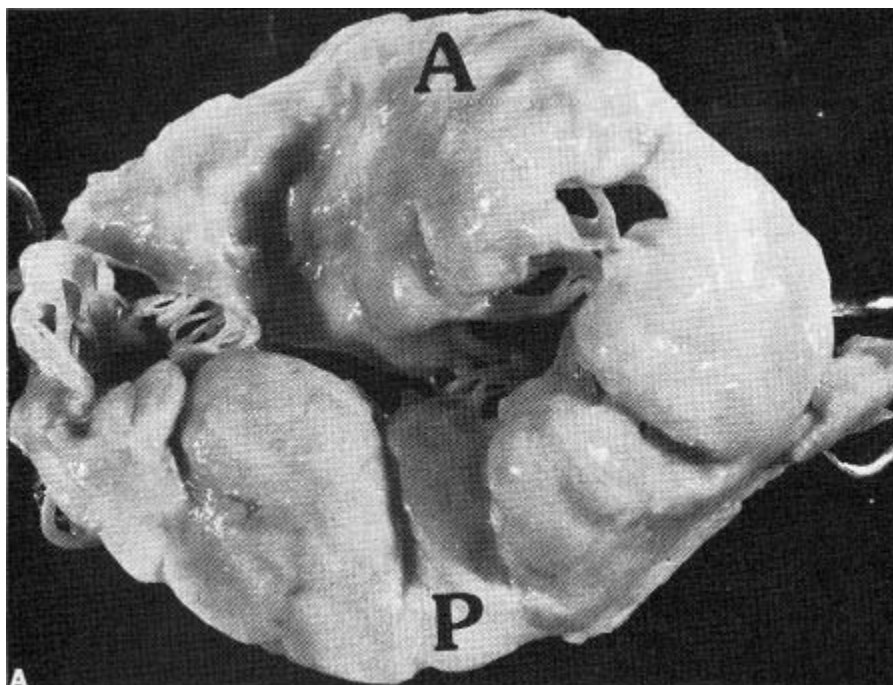
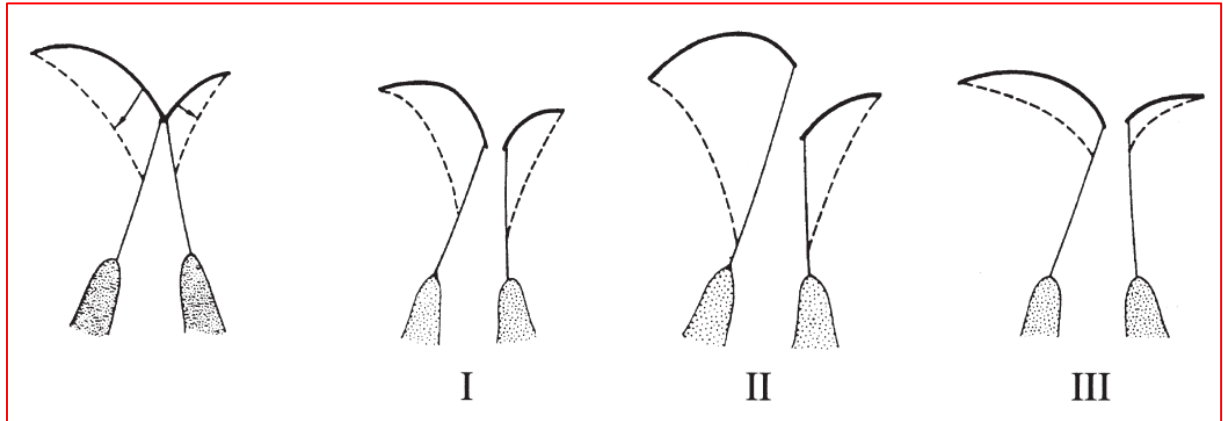


Figura 11: Tipos funcionales de insuficiencia mitral, según clasificación de Carpentier.

Tomada de (107).



Tipo I: Movilidad normal de los velos. Los bordes libres no rebasan el plano del anillo mitral al cerrarse en sístole, y se abren sin restricciones en diástole.

Tipo II: Exceso de movilidad en al menos uno de los velos. Su borde libre rebasa en sístole el plano del anillo mitral.

Tipo III: Restricción de la movilidad de los velos. No abren correctamente en diástole.

El prolapso mitral, por tanto, entraría dentro del tipo funcional II de Carpentier. Contribuyendo más a la confusión terminológica respecto al prolapso mitral, Carpentier distingue 2 tipos clínico-morfológicos de prolapso mitral (78):

- Vávula mitral “billowing” o degeneración mixoide.
  - Exceso de tejido.
  - Aspecto mixoide, válvula engrosada.
  - Anillo dilatado.
  - Cuerdas tendinosas alargadas, engrosadas o finas.
  - Insuficiencia mitral de larga evolución.
  - Pacientes de mediana edad.
  - Técnica de reparación de elección: Resección del velo y sutura.
  
- Válvula pelúcida o déficit fibroelástico.
  - No hay exceso de tejido.
  - Engrosamiento de la región que prolapsa, pero el resto de la válvula es más fina y transparente de lo normal.
  - Anillo sólo moderadamente dilatado.
  - Cuerdas tendinosas finas, frecuentemente rotas.
  - Insuficiencia mitral de reciente aparición.
  - Pacientes ancianos.
  - Técnica de reparación de elección: Plicatura o reparación de cuerdas.

Hoy en día esta clasificación ha ido cayendo poco a poco en desuso. Algunos estudios histopatológicos han tratado de encontrar diferencias entre ambos patrones(107), sin resultados concluyentes. Probablemente se trate simplemente de diferentes grados de afectación (general / localizada) de una misma anomalía.

- **Análisis microscópico.**

- Válvula mitral normal.

Consta de 4 capas (figuras 12 y 15), que enumeramos y describimos a continuación, de cara auricular a cara ventricular (107):

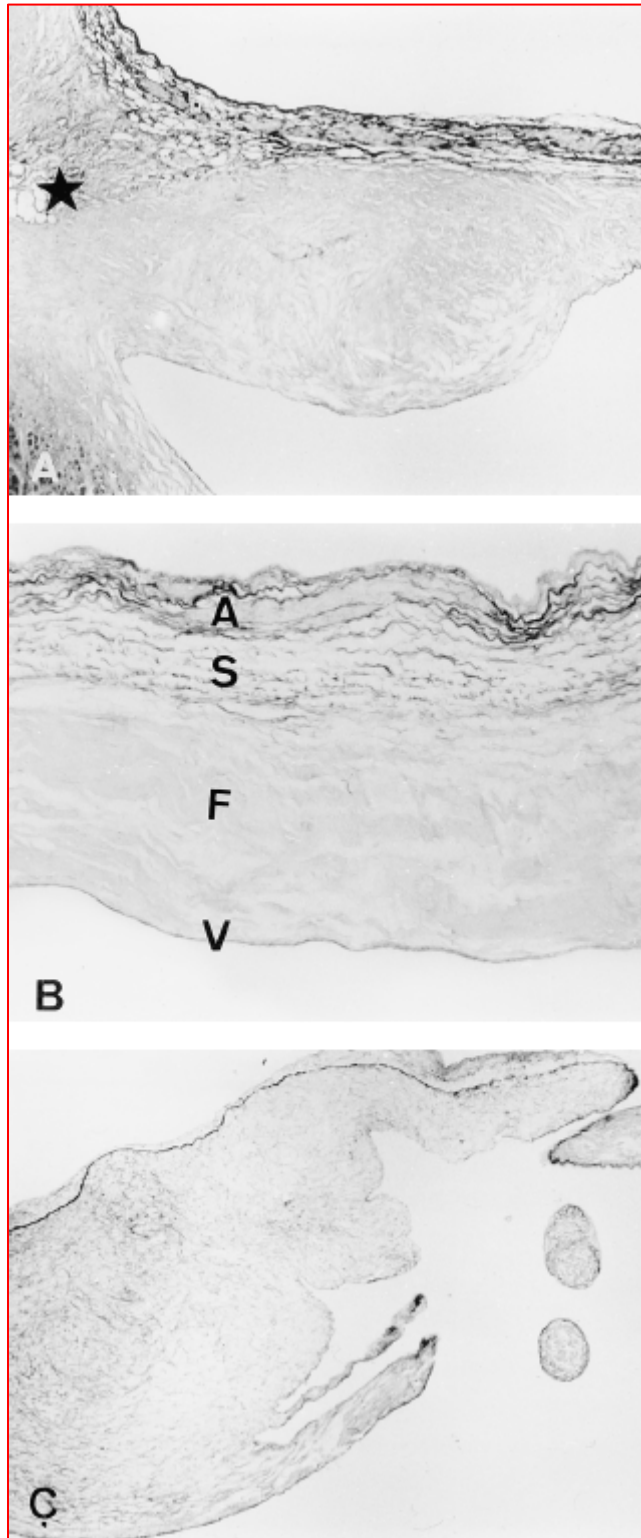


Figura 12: Anatomía patológica de un velo mitral normal.

A: Nivel del anillo mitral; B: Tercio medio; C: Borde libre.

A: Auricularis. S: Spongiosa. F: Fibrosa. V: Ventricularis.

Tomada de (107).





- Endotelio auricular.
  - **Auricularis:** Fina capa de tejido conjuntivo laxo, que contiene fibras elásticas. Se adelgaza progresivamente en las proximidades del borde libre, hasta desaparecer poco antes de alcanzarlo.
  - **Spongiosa:** Tejido conjuntivo laxo, con abundantes proteoglicanos, pocas fibras elásticas y escasas fibras colágenas. Se extiende por toda la longitud del velo mitral, desde el anillo hasta el borde libre. Es la principal capa a nivel del borde libre.
  - **Fibrosa:** Núcleo central fibroso, constituido por haces de fibras colágenas. Se extiende por toda la longitud del velo, hasta el borde libre.
  - **Ventricularis:** Capa de tejido conjuntivo laxo, rico en fibras colágenas, que se continúan con las cuerdas tendinosas. Por lo tanto, la ventricularis no cubre el borde libre del velo. En condiciones normales es posible encontrar en esta capa cierta cantidad de tejido mixoide en la proximidad de las inserciones de las cuerdas tendinosas, que contiene mucopolisacáridos (90).
  - Endotelio ventricular.
- Cuerdas tendinosas normales (107), (Figura 13).
    - Núcleo central de haces colágenos dispuestos longitudinalmente, procedentes de la fibrosa.
    - Este núcleo está rodeado por una fina capa de fibras elásticas, procedentes de la ventricularis.
  - Válvula mitral mixomatosa.
    - La principal característica de la degeneración mixoide es el engrosamiento de la spongiosa, debido a acúmulo de mucopolisacáridos (glucosaminoglicanos, proteoglicanos), hasta llegar a invadir la fibrosa, y provocar la fragmentación y desestructuración de los haces colágenos (90;95;104;107), de forma más acusada en la proximidad de las inserciones de las cuerdas tendinosas(90). En estas zonas de destrucción se acumulan mucopolisacáridos, lo que da a la fibrosa un aspecto quístico, y mayor grosor (Figuras 14 y 15). Esta degeneración de los haces colágenos explicaría la mayor tendencia a la rotura de cuerdas. Las fibras elásticas

Figura 13: Anatomía patológica de una cuerda tendinosa normal.

Núcleo central de colágeno, rodeado por una fibra capa de fibras elásticas (flecha, tinción en negro con orceína), procedentes de la ventricularis.

Tomada de (107).

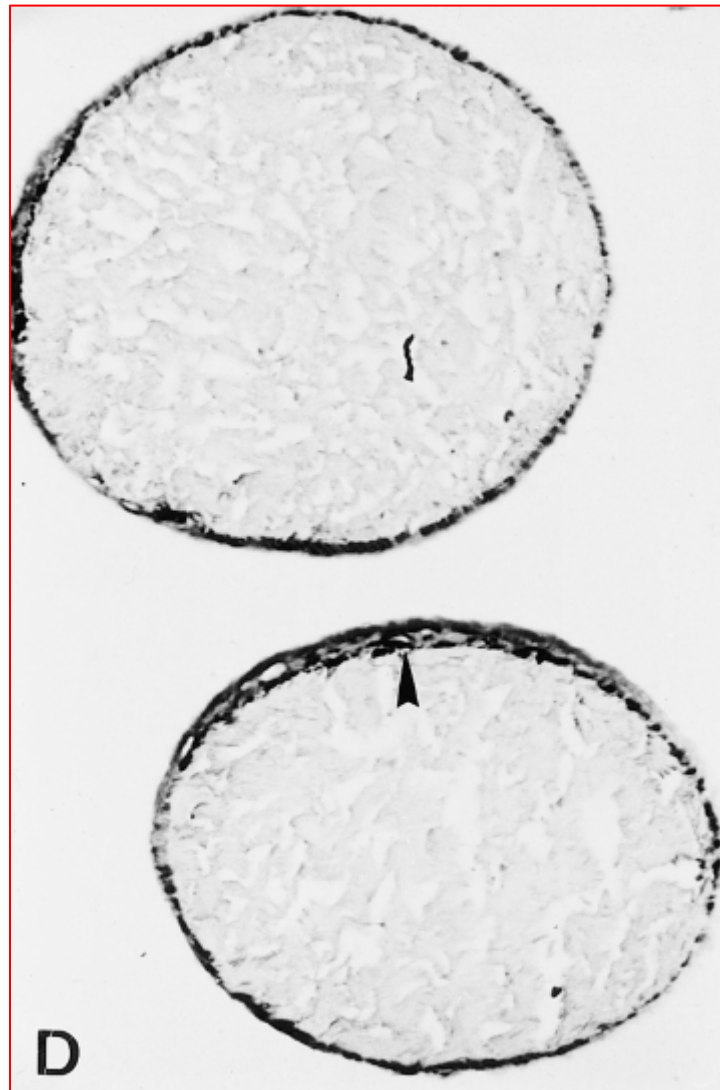


Figura 14: Anatomía patológica de una válvula mitral mixomatosa.

Nótese la desestructuración quística de los haces colágenos de la fibrosa, por acúmulo de mucopolisacáridos.

Tomada de (107).

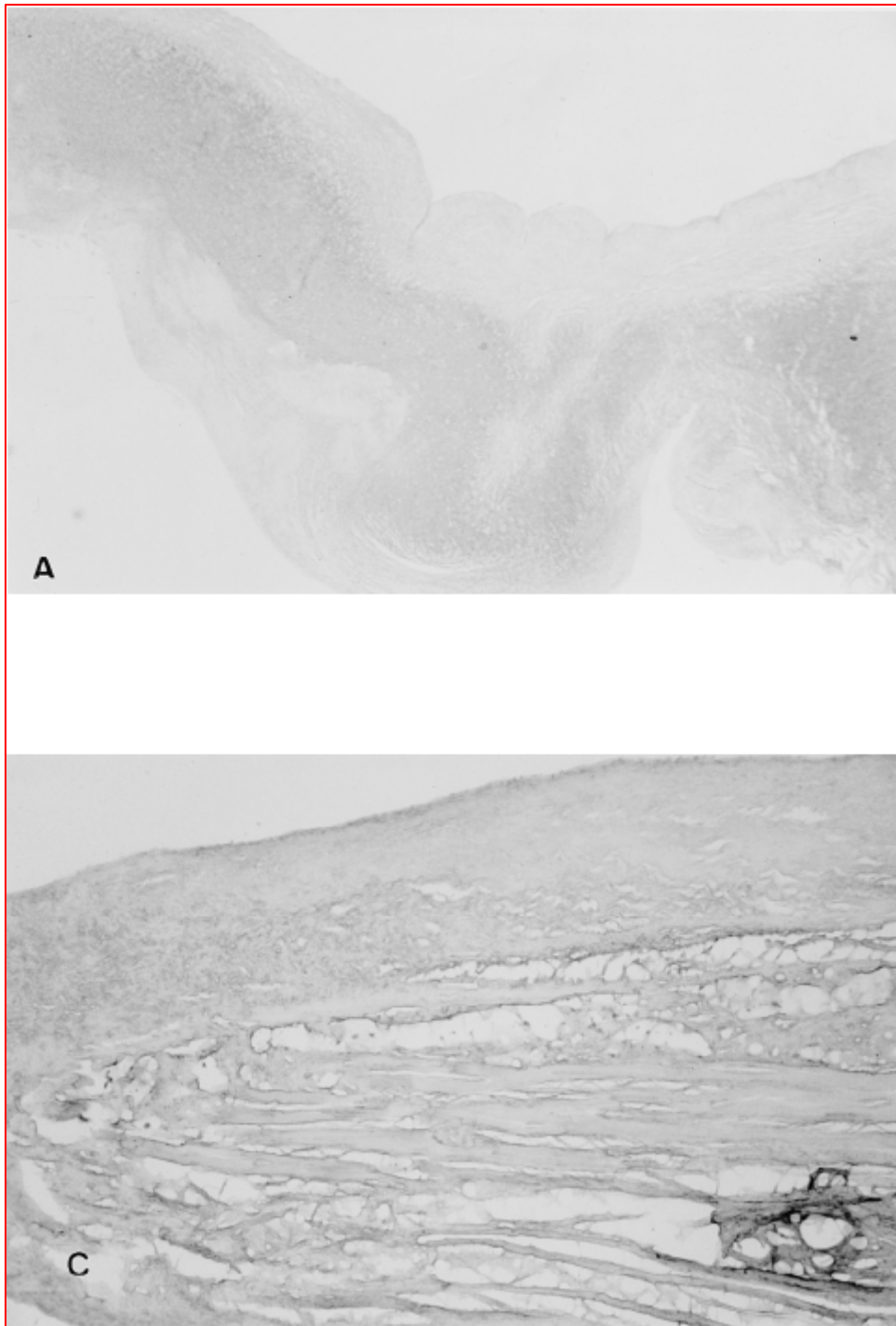
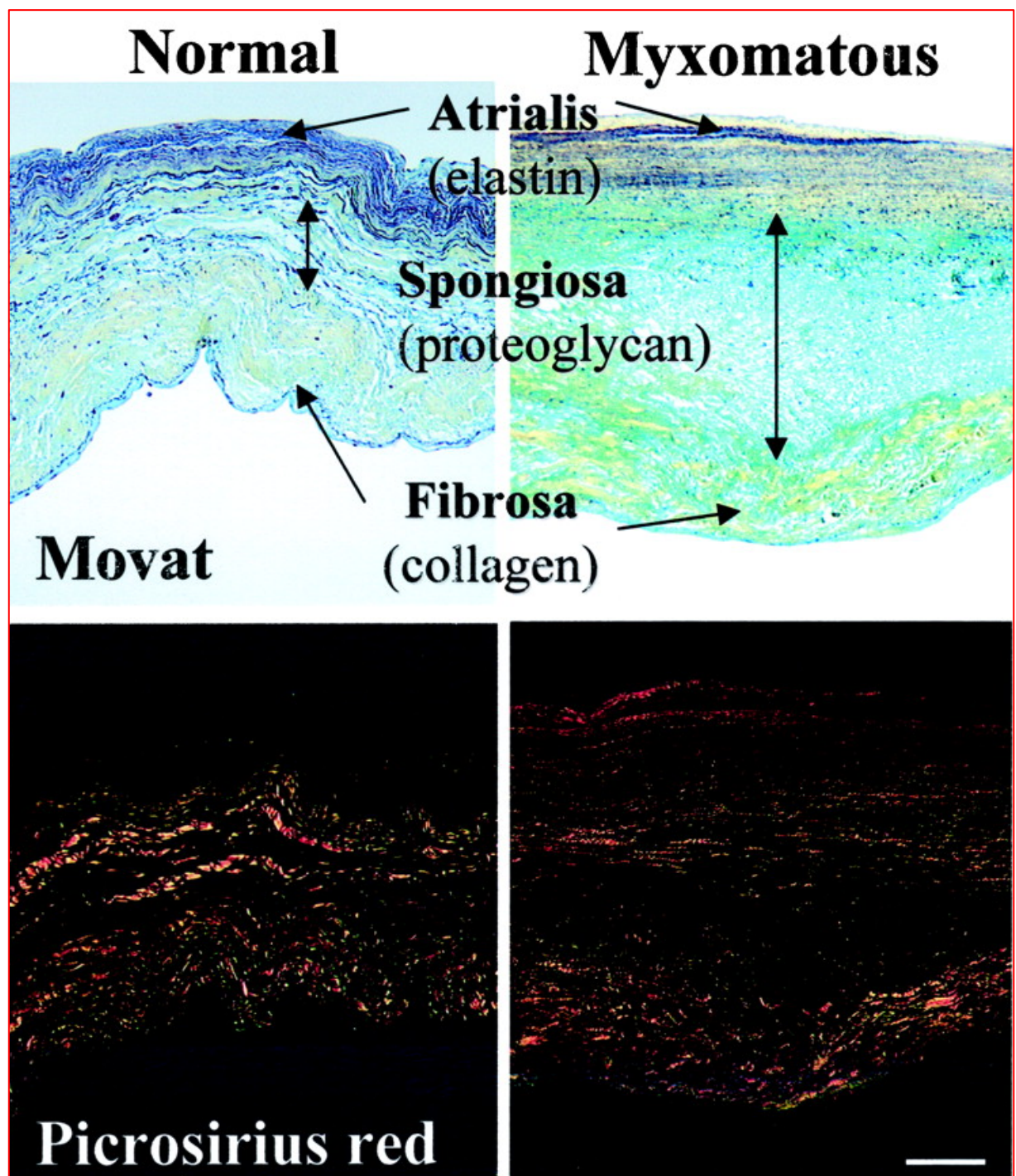


Figura 15: Comparación histológica de una válvula mitral normal y mixomatosa.

Arriba: Tinción con Movat pentacromo (colágeno en amarillo, proteoglicanos en azul verdoso, elastina en negro).

Abajo: Tinción con rojo picrosirius, microscopio de luz polariza, para ver la birrefringencia y desestructuración de las fibras colágenas.

Tomada de (103).



también se ven afectadas, y aparecen fragmentadas, con los extremos enrollados en espiral, o formando acúmulos amorfos (107) (Figura 16). Es importante destacar que el dato patológico característico de la degeneración mixoide “primaria” es esta invasión y desestructuración de la fibrosa, ya que el acúmulo de mucopolisacáridos en la spongiosa es un hallazgo inespecífico, que puede observarse en el envejecimiento o ser reactivo a otras agresiones (95;108).

- La atrialis se encuentra a su vez engrosada, debido a una importante fibrosis reactiva. Algunos autores han descrito depósitos de fibrina sobre la superficie irregular del endotelio en la cara auricular (90;109;110), pero su significación es muy cuestionable.
- En las cuerdas tendinosas puede apreciarse también esta desestructuración quística del núcleo colágeno central, con importante fibrosis reactiva alrededor (Figuras 17 y 18). (111).
- Los velos no muestran vascularidad, ni infiltrado inflamatorio, ni mayor calcificación que la esperable por la edad(90;103). En esto se diferencia de la afectación valvular reumática.
- El análisis ultraestructural con microscopía electrónica confirma la destrucción de los haces colágenos, pero muestra una periodicidad normal en las fibrillas (90).
- Los mucopolisacáridos que se acumulan no son anormales (96). Esta observación tiene importancia, ya que en la enfermedad de Hurler se han descrito anomalías valvulares similares al prolapso(112), en las que el acúmulo de mucopolisacáridos anómalos produce invasión y desestructuración de la fibrosa. Durante un tiempo se especuló sobre la posibilidad de que la degeneración mixoide se debiera a una anomalía congénita de los mucopolisacáridos, lo cual no se ha confirmado. Una segunda hipótesis patogénica sería que el acúmulo de mucopolisacáridos fuera secundario a una anomalía de la síntesis de colágeno. A favor de ella se encuentran las alteraciones valvulares asociadas a los defectos congénitos de la síntesis de colágeno (Marfan, pseudoxantoma elástico, Ehlers-Danlos), y algunos estudios que sugerían proporciones anómalas entre los tipos de colágeno I y III en los pacientes con prolapso (113;114). Sin embargo los estudios genéticos no confirman estos hallazgos (115;116),



Figura 16: Desestructuración de las fibras elásticas en tinción con orceína.

A: Válvula mitral normal.

B, C y D: Válvula mitral mixomatosa, con distintos grados de aumento óptico.

Tomada de (107).

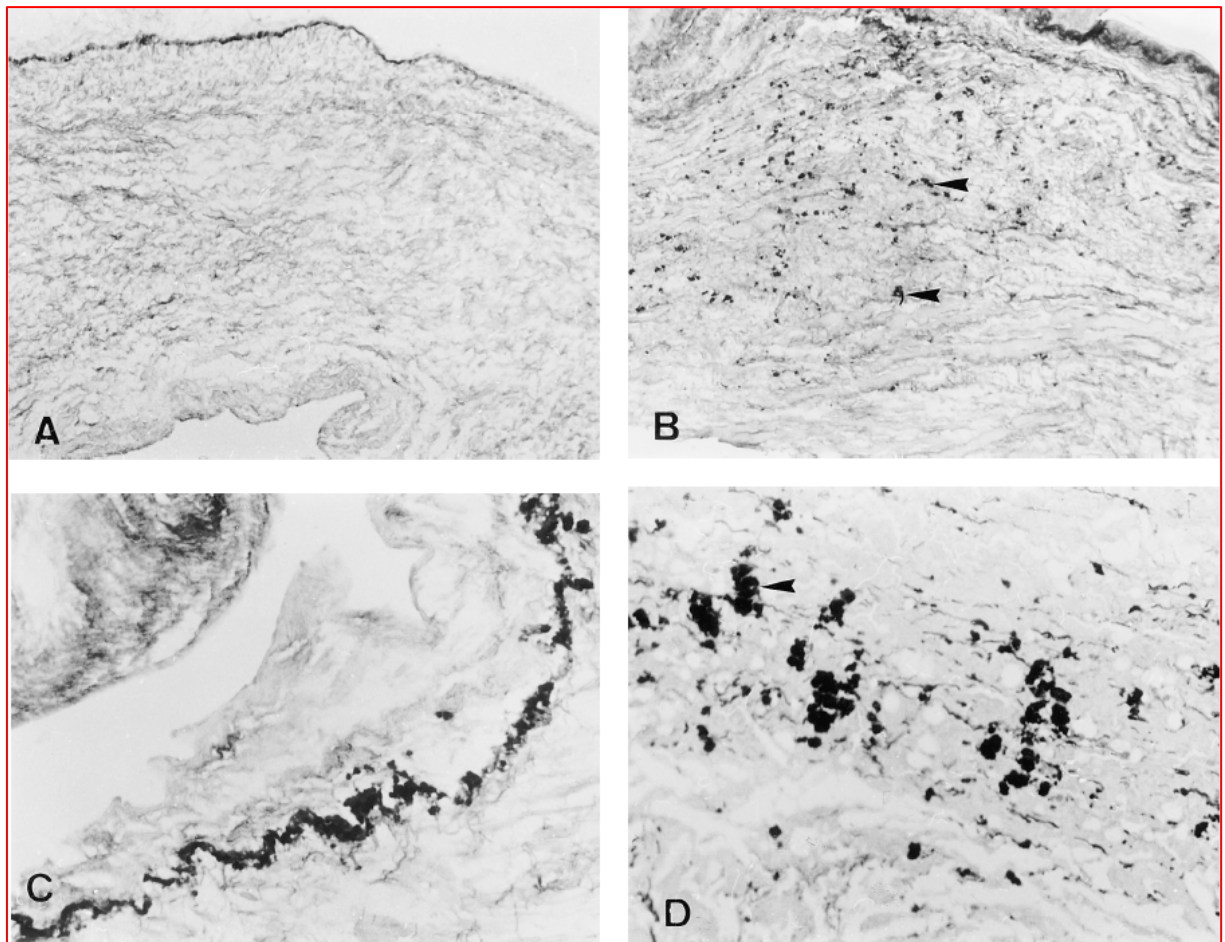


Figura 17: Anatomía patológica de una cuerda tendinosa con degeneración mixomatosa.

Nótese la desestructuración quística del núcleo central colágeno, con fibrosis reactiva alrededor, lo que provoca su engrosamiento.

Tomada de (107).

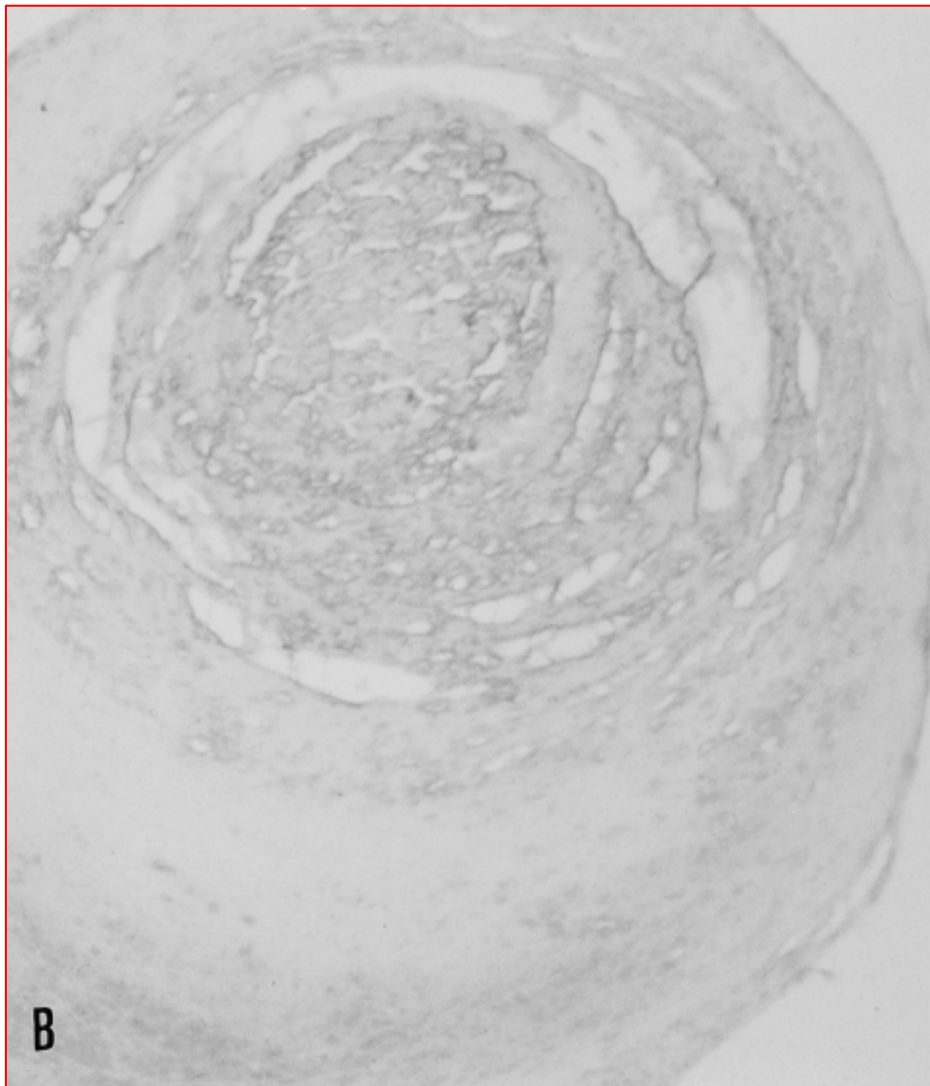


Figura 18: Anatomía patológica de una cuerda tendinosa con degeneración mixomatosa.

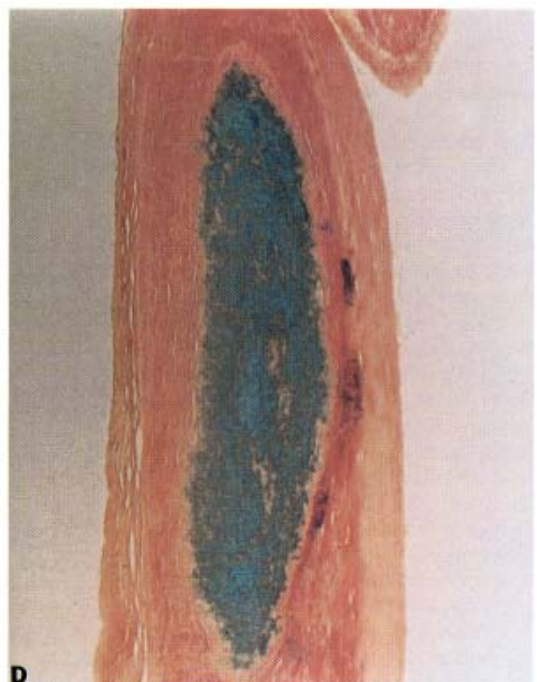
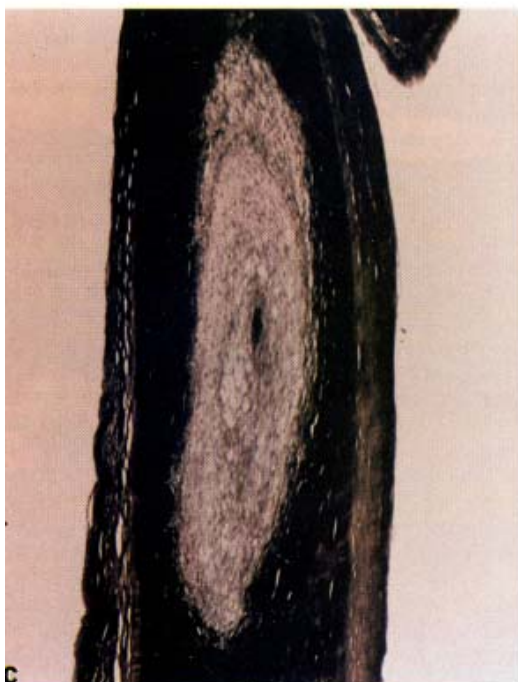
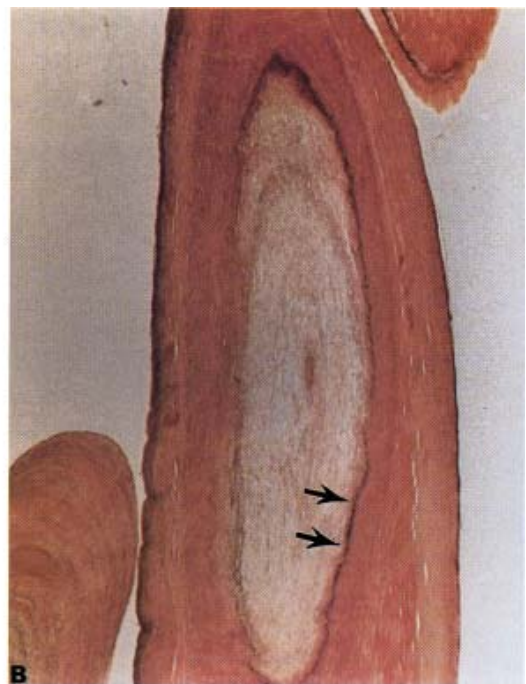
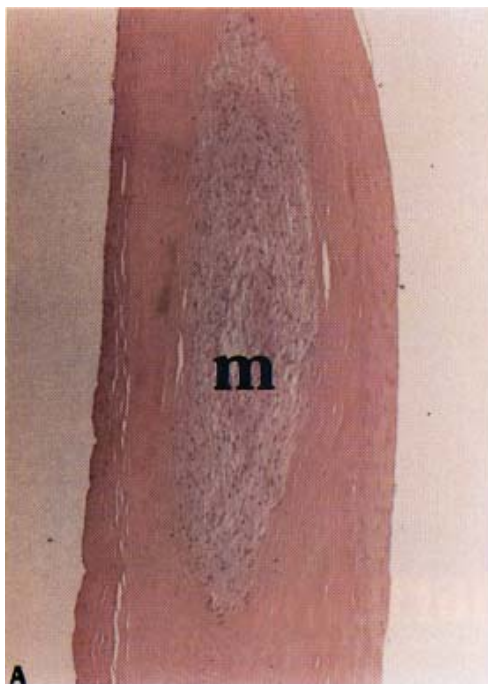
A: Tinción con hematoxilina-eosina, que muestra la degeneración mixomatosa.

B: Tinción con van-Gieson elástico, que muestra ausencia de colágeno en la zona con degeneración, mientras que las fibras elásticas permanecen en su posición (flechas).

C: Tinción de Jones, mostrando ausencia de colágeno en la zona degenerada.

D: Tinción de hierro de Hale, que muestra depósito de mucopolisacáridos.

Tomada de (104).





y la periodicidad normal de las fibrillas colágenas en el análisis ultraestructural tampoco lo apoya. Los resultados de estudios recientes parecen sugerir más bien una posible alteración en la destrucción del colágeno (103). El conocimiento de los receptores y mensajeros implicados en la señalización de estos procesos puede aportar datos interesantes en la patogénesis de la degeneración mixoide en un futuro próximo (117).

Fornes ha intentado determinar si existían diferencias anatomopatológicas entre los tipos clínico-morfológicos descritos por Carpentier (degeneración mixoide, déficit fibroelástico). A pesar de que las conclusiones del trabajo parecen sugerir que la degeneración mixoide tendría mayor grado de infiltración de mucopolisacáridos, mayor destrucción de los haces colágenos y mayor fibrosis reactiva, mientras que en la deficiencia fibroelástica predominaría la destrucción de las fibras elásticas, una lectura detenida y crítica del trabajo demuestra que no hay datos sólidos para sustentar esta afirmación (107).

Otros estudios anatomopatológicos han sugerido también un posible sustrato inflamatorio en el prolapso, pero los criterios diagnósticos utilizados no son válidos actualmente, y esta observación no se ha podido confirmar con posterioridad (118).

Por tanto, como conclusión, el prolapso mitral que precisa intervención quirúrgica se asocia a degeneración mixoide de la válvula, sin que se hayan podido demostrar distintos patrones histológicos, aunque sí diferentes grados de extensión de la afectación. Ignoramos la anatomía patológica de aquellos prolapsos mitrales que no precisan nunca cirugía de recambio valvular, ya que los únicos estudios sobre necropsias de prolapsos fallecidos por causas no cardiovasculares se realizaron en una época donde los criterios diagnósticos ecocardiográficos son considerados inaceptables hoy en día.

- **Prolapso de otras válvulas.**

No es infrecuente, para un ecocardiografista con un mínimo de experiencia, encontrar durante una exploración de un prolapso mitral que otras válvulas presentan unos movimientos de excursión llamativamente amplios. En la literatura podemos encontrar varias publicaciones sobre prolapso valvular múltiple, particularmente tricuspídeo (119-

123) y aórtico (122;124). Todos estos estudios fueron realizados, sin embargo, antes de conocer la estructura tridimensional de la válvula mitral y las limitaciones diagnósticas del plano apical de 4 cámaras, en el que todos ellos se basan. Ninguno de los estudios define tampoco con claridad cuáles han sido los criterios diagnósticos empleados para definir el prolapso tricuspídeo o aórtico. Si aún hoy seguimos sin tener claro cuáles deben ser los criterios diagnósticos del prolapso mitral, aún menos claros están los criterios para definir los prolapsos tricuspídeo, aórtico o pulmonar. Por lo tanto, podemos decir que no existen datos fiables sobre la asociación del prolapso mitral con el de otras válvulas, ni sus implicaciones clínicas ni pronósticas.

Solamente uno de los estudios, realizado por Rippe en 1979 (122) merece especial atención, ya que estudia 400 prolapsos mitrales, en los que encuentra prolapso tricuspídeo asociado en el 3% y aórtico en el 1%. A pesar de las limitaciones metodológicas mencionadas, los prolapsos multivalvulares fueron intervenidos y se encontró confirmación histológica de degeneración mixoide en las válvulas prolapsantes.

Existen descripciones de casos raros de degeneración mixoide multivalvular, asociados a hemofilia A, con herencia recesiva ligada a X(125;126), cuyo gen responsable ha sido descrito recientemente (127).

## **Herencia y genética del prolapso mitral.**

Aunque la mayoría de los casos de prolapso mitral son esporádicos, varios estudios han descrito casos familiares con un patrón de herencia autosómico dominante (128-134), así como casos de degeneración mixoide multivalvular, asociados a hemofilia A, con herencia recesiva ligada a X(125;126).

Los primeros estudios genéticos no mostraron ninguna asociación entre el prolapso mitral y los genes implicados en la síntesis de las fibras colágenas (115;116).

Posteriormente se han descrito el locus asociado a la degeneración mixoide multivalvular ligada a X -locus Xq28, próximo al gen que codifica el factor VIII de coagulación- (127) y 3 loci asociados a casos familiares con herencia autosómica dominante en los cromosomas 16p11.2-p12.1 (135), 11p 15.4 (136) y 13q31.3-q32.1 (137).

Una nueva línea de investigación en la genética del prolapso mitral se abrió tras la descripción de Rabkin de la presencia de miofibroblastos en las válvulas mixoides con una

expresión exagerada de colagenasas (metaloproteasas), gelatinasas, cisteín-proteasas (catepsina), e interleukina 1- $\beta$  (103). Con ello se abre la hipótesis de que, si bien la síntesis del colágeno puede ser normal, su degradación puede ser excesiva. Los trabajos más recientes, enfocados a los genes que codifican las metaloproteasas, apuntan en esta dirección (138).

## **Clínica del prolapso mitral.**

- **Síntomas.**

Durante mucho tiempo se ha especulado sobre si el prolapso mitral se asociaba a un abanico de síntomas tales como disnea, dolor torácico atípico, palpitaciones, ansiedad, crisis de pánico, hipotensión ortostática, síncope o presíncope, que en conjunto se denominaron el “síndrome de prolapso mitral”, el cual ha generado una amplia literatura buscando las hipotéticas relaciones neuroendocrinas que podrían explicarlo (139-151). Un efecto de “3° espacio” de los velos prolapsados que disminuyera el volumen latido, reflejos desencadenados por la tensión de las cuerdas tendinosas o músculos papilares, diferencias en la innervación o en los receptores catecolamínicos de los velos, o un estado hiperadrenérgico han sido varias de las hipótesis barajadas como posibles mecanismos fisiopatológicos. Estos síntomas serían entre 2 y 5 veces más frecuentes en mujeres que en varones (152). Sin embargo, en el estudio Framingham no se encontró ninguna diferencia entre los sujetos con prolapso mitral ecocardiográfico no complicado y la población de referencia, en cuanto a disnea, dolor torácico o intolerancia al ejercicio (153). Posteriores estudios con una metodología más estricta parecen descartar que el prolapso mitral no complicado se asocie per se a la sintomatología de lo que se ha denominado “síndrome del prolapso mitral” (18;19;82;132;154;155). Estos estudios encontraron una mayor prevalencia de anomalías del esqueleto de la caja torácica (síndrome de espalda recta), menor índice de masa corporal, menor presión arterial y mayor frecuencia de palpitaciones en los pacientes con prolapso (18). Los datos más recientes apuntan a que el prolapso mitral no complicado no se asocia a ningún tipo de sintomatología (84;156), más que la derivada de las potenciales complicaciones. Sí parece confirmarse un menor índice de masa corporal en los pacientes con prolapso (84).

La mayor parte de los prolapsos mitrales son de etiología primaria. Una minoría de casos es secundaria a otra patología, como en las enfermedades congénitas del tejido

conectivo. La más frecuente de ellas, el síndrome de Marfan, es responsable sólo de 1 de cada 500 casos de prolapso mitral (157). En estos casos, existirán las características clínicas propias de la enfermedad asociada. Inicialmente también se sugirió una posible asociación con cardiopatía isquémica, que no se ha confirmado en estudios posteriores (158). Es más, algunos estudios sugieren incluso que la incidencia de cardiopatía isquémica en los prolapsos mitrales sería incluso menor que en la población general, probablemente debido a un menor consumo de tabaco (84).

- **Exploración física.**

Independientemente de que el paciente esté asintomático, la auscultación cardíaca puede revelar alguno de los 2 signos característicos del prolapso mitral: el click mesosistólico y el soplo telesistólico. Se auscultan mejor con el diafragma del fonendoscopio, y con el paciente en decúbito lateral izquierdo, decúbito supino, o sentado.

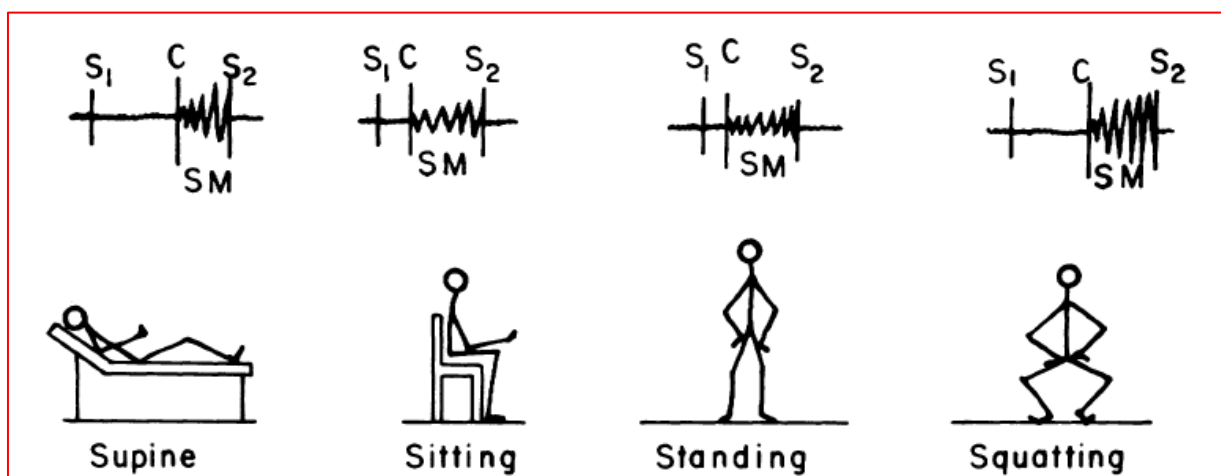
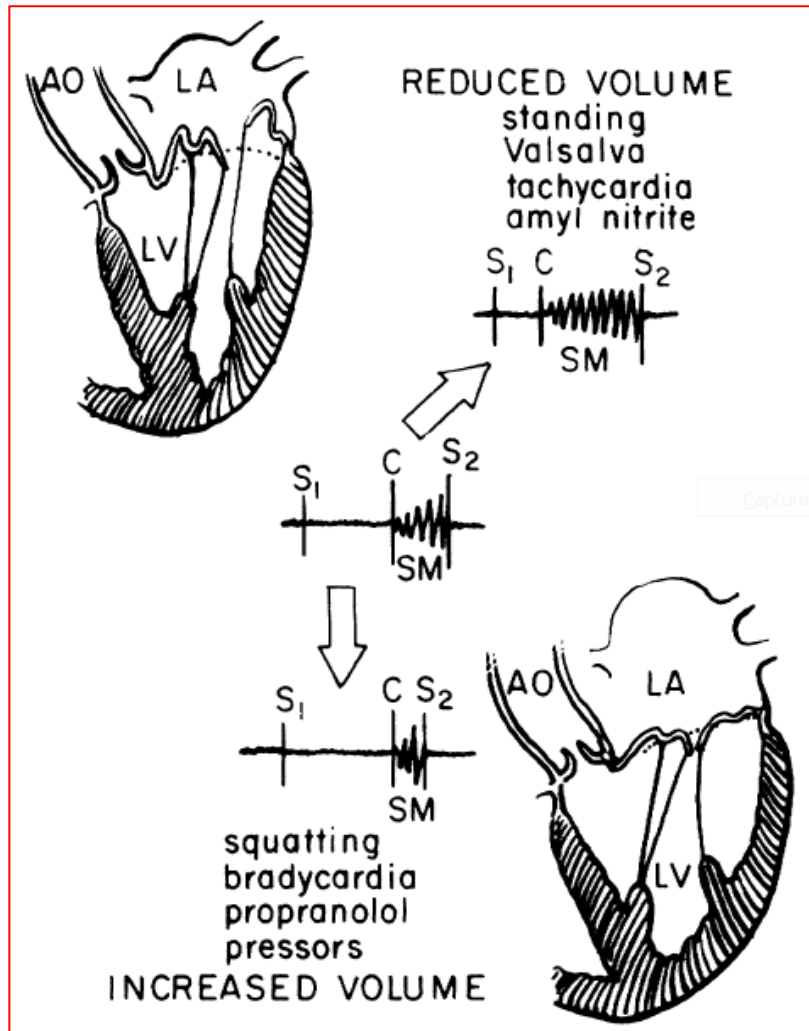
El click mesosistólico puede encontrarse en la válvula “billowing”, definida por Barlow (71;72), debido a la tensión de los velos mitrales al protruir en la aurícula, como una vela de barco al desplegarse. Puede escucharse aun sin insuficiencia mitral asociada.

El soplo telesistólico se asocia a insuficiencia mitral por defecto de coaptación de los velos, en lo que Barlow llamaba propiamente prolapso mitral (71;72). La intensidad y duración del soplo puede variar mucho dependiendo del grado de severidad de insuficiencia mitral, llegando a ser holosistólico en los casos más severos. Ya Barlow describió que los casos de “flail”, con insuficiencia mitral de mayor severidad, solían asociarse a soplos holosistólicos. Existe una amplia variabilidad en el patrón auscultatorio que pueden presentar los pacientes con prolapso mitral (159;160)

De forma característica, el click y el soplo varían con los cambios posturales (160;161) o con las maniobras de la auscultación dinámica (6;160). Así todas aquellas maniobras que disminuyan el volumen del ventrículo izquierdo, favorecerán una mayor protrusión de los velos mitrales hacia la aurícula en sístole, y provocarán que el click y el inicio del soplo se aproximen al primer ruido (Figura 19). El soplo sonará entonces más prolongado. Esto explica que el click y el comienzo del soplo sean progresivamente más precoces al pasar de posición en decúbito a sentado, y de sentado a bipedestación. Lo mismo ocurre con la maniobra de Valsalva. Por el contrario, las maniobras que provoquen un aumento de la resistencia a la salida del ventrículo, como la posición en cuclillas o el aumento de la presión arterial (fenilefrina), provocan un retraso del click y el inicio del soplo respecto al primer ruido, pero un aumento en la intensidad del soplo.

Figura 19: Modificación de la auscultación del prolapso mitral con los cambios posturales y la auscultación dinámica.

Tomada de (160).



La auscultación del paciente con prolapso es obligada, ya que según los criterios de Perloff (modificados o no), sería un criterio diagnóstico mayor, y podría establecer el diagnóstico incluso sin necesidad de confirmación ecocardiográfica (32;77;89).

## **Complicaciones del prolapso mitral.**

Existe mucha confusión y datos muy discrepantes en cuanto a las complicaciones asociadas al prolapso mitral, debida a la disparidad de criterios diagnósticos empleados y la heterogeneidad metodológica entre los diferentes estudios, con datos que oscilan entre una tasa de incidencia de complicaciones severas del 1/100 pacientes-año(162) y el 5.4/100 pacientes-año(163). Trataremos de resumir la situación actual de conocimiento.

- **Insuficiencia mitral.**

El prolapso mitral es la causa más frecuente de insuficiencia mitral severa aislada (18;78;155;156;164-169), responsable de entre el 38 y el 64% de los casos de insuficiencia mitral aislada que requiere cirugía en los países occidentales. A su vez, la insuficiencia mitral severa es la complicación más frecuente del prolapso mitral (162;170;171), y probablemente la que condicione la evolución natural y el manejo del paciente.

Se ha demostrado que en algunos casos la insuficiencia mitral puede progresar en severidad (172), hasta precisar recambio valvular. Zuppiroli efectuó un seguimiento prospectivo de 316 pacientes con prolapso mitral durante una media de 102 meses, encontrando una tasa de incidencia de recambio valvular por insuficiencia mitral severa de 0.4/100 pacientes-año (162).

Los pacientes con prolapso (diagnosticado por criterios exclusivamente ecocardiográficos) tienen mayor prevalencia de insuficiencia mitral, y de mayor grado, que la población general, tanto aquellos con la forma clásica (grosor velos  $\geq 5$ mm) como con la forma no-clásica. Sin embargo, en la mayoría de los casos la insuficiencia mitral no tiene repercusión hemodinámica. La prevalencia de insuficiencia mitral severa sólo es más frecuente en la forma clásica (7%); mientras que en el prolapso no-clásico tiene una prevalencia cercana al 0%, sin diferencias respecto a la población control (0.5%) (84;173). Una importante limitación de los mencionados estudios, sin embargo, es que la cuantificación de la I Mi se realizaba comparando el área máxima del chorro de insuficiencia respecto al área auricular, que es un método bastante impreciso, sobre todo

cuando los chorros son excéntricos (lo cual no es infrecuente en el prolapso). Otras limitaciones derivan del eventual sesgo de los participantes en este tipo de estudio poblacionales, que puede aportar un panorama más optimista del real, y del tamaño muestral (grande para la población, pero con relativamente pocos casos de prolapso para generalizar conclusiones, n=87).

La insuficiencia mitral moderada o severa es más frecuente en los prolapsos posteriores que en los anteriores o de ambos velos (174).

- **Endocarditis.**

Desde el primer momento en el que se describió la anomalía, el prolapso se ha asociado con un mayor riesgo de endocarditis. De hecho, el mismo Barlow argumentaba en sus primeros artículos que si el click y el soplo telesistólico eran debidos a insuficiencia mitral necesitarían profilaxis de la endocarditis y quizá de la fiebre reumática, subrayando la trascendencia de su hallazgo (3;5;6). Este mayor riesgo de endocarditis se confirmó pronto en varios trabajos (175;176). Se estima que un paciente con prolapso mitral tiene un riesgo entre 3 y 8 veces superior al de la población general de padecer endocarditis infecciosa (155;166;177-179). Zuppiroli efectuó un seguimiento prospectivo de 316 pacientes con prolapso mitral durante una media de 102 meses, encontrando una tasa de incidencia de endocarditis de 0.1/100 pacientes-año (162).

El principal factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación es la presencia de insuficiencia mitral. Múltiples trabajos coinciden en identificar la presencia de soplo sistólico como identificador de los prolapsos mitrales con mayor riesgo de endocarditis infecciosa(155;162;166;178-181). De hecho parece que los prolapsos mitrales sin soplo no tienen mayor incidencia de endocarditis que la población general (18;155;166;181).

Nishimura (170) y Marks (83) han identificado un mayor riesgo de endocarditis en aquellos pacientes con engrosamiento mitrales  $\geq 5$ mm. Ninguno de los dos ajusta los datos por el grado de insuficiencia mitral (Nishimura: multivariado, pero en modo M, por lo que no incluye insuficiencia mitral como variable; Marks: univariado). A pesar de ello, y mientras no exista otra evidencia a este respecto, las actuales guías de práctica clínica recomiendan la profilaxis de la endocarditis también en estos pacientes (86;87).

El riesgo de endocarditis también parece ser mayor en varones (155;162;166) y aumentar con la edad (155;162).

La endocarditis es una complicación rara pero muy grave del prolapso mitral, sencilla de prevenir.

- **Accidentes cerebrovasculares.**

Barnett fue el primero en proponer la asociación entre el prolapso mitral y la patología isquémica cerebral aguda (182). Examina 60 pacientes consecutivos de  $\leq 45$  años de edad con un accidente isquémico cerebral agudo y encuentra prolapso mitral en el 40% (183). Otras muchas publicaciones apoyan esta asociación (156;184-194), sin embargo la prevalencia de prolapso mitral entre los accidentes isquémicos en esta población varía mucho de unos series a otras, oscilando entre el 2% y el 40%. Sin duda, la utilización de criterios diagnósticos ecocardiográficos que hoy consideramos inaceptables contribuyó a esta disparidad. Por otro lado, la incidencia de complicaciones isquémicas cerebrales agudas es muy baja en estudios de seguimiento de pacientes diagnosticados de prolapso mitral (83;170;195-199). Zuppiroli efectuó un seguimiento prospectivo de 316 pacientes con prolapso mitral durante una media de 102 meses, encontrando una tasa de incidencia de accidente isquémico cerebral de 0.3/100 pacientes-año (162), sin comparar con un grupo control. La asociación con esta complicación parece además confirmarse en algunos hallazgos anatomopatológicos de depósitos de fibrina sobre la superficie irregular del endotelio auricular de los velos (90;109;110).

Después del trabajo de Kelley, en 1988, sólo se admite que el prolapso mitral pueda jugar algún papel en los accidentes cerebrovasculares agudos en los que no se encuentra ningún otro factor de riesgo (195). Gilon en 1999, en un diseño de casos y controles, utilizando los criterios ecocardiográficos actuales, no encuentra asociación estadísticamente significativa entre el accidente cerebrovascular agudo criptogénico en pacientes con  $\leq 45$  años y el prolapso mitral (85). No obstante queda margen para la duda, ya que la baja prevalencia de prolapso entre los casos y los controles no permite descartar una ligera asociación.

Ninguno de los prolapsos en el estudio de Gilon tenía la forma clásica, con engrosamiento de velos. Varios estudios han descrito el engrosamiento de los velos mitrales como marcador de elevado riesgo de complicaciones, entre las que se encuentran las neurológicas, como objetivo combinado (83;170). No obstante, el engrosamiento de los velos no parece asociarse a más riesgo de eventos neurológicos específicamente (83). Por



otra parte, algunos estudios neurológicos sí parecen haber identificado el engrosamiento de los velos (...y la afectación multivalvular) como marcadores de mayor riesgo (200). Mientras se despeja la duda, las guías de práctica clínica(86;87) recomiendan antiagregación en pacientes con la forma clásica de prolapso con historia de accidente cerebrovascular agudo (indicación IIa), mientras que si no ha tenido eventos neurológicos la indicación es IIb.

- **Arritmias y muerte súbita.**

Varios trabajos han estudiado si el prolapso mitral se asociaba a una mayor incidencia de arritmias o de muerte súbita, con metodología muy diferente y resultados discordantes (90;128;163;170;201-205). Un mismo trabajo, por ejemplo, ha sido interpretado en ocasiones como demostrativo de la asociación del prolapso con muerte súbita, y en otras ocasiones como demostrativo de lo contrario. Tal es el caso de Davies, que en 1977 describe una serie de necropsias donde el prolapso mitral tiene una prevalencia del 1% (90). Esta prevalencia es menor que la prevalencia de prolapso en la población general, sobre todo considerando los criterios diagnósticos en aquella época. Sin embargo, considerando aquellos que no padecían cardiopatía isquémica, la prevalencia de prolapso ascendía considerablemente, lo cual parecía apoyar la asociación. La metodología de los distintos estudios es muy diferente, lo que favorece la disparidad de resultados. En un extremo tendríamos los trabajos de Düren (163) y Nishimura (170). El primero describe que las arritmias y muerte súbita son la complicación más frecuente en el prolapso mitral (en un seguimiento de 6.1 años de promedio el 47.5% de todas las complicaciones fueron taquicardias ventriculares, 1.7% fibrilaciones ventriculares, 2.5% muertes súbitas). El segundo, en un seguimiento de 6.2 años, encuentra que el 2.5% de los prolapsos sufren muerte súbita, lo que supone una tasa de incidencia de 0.4% anual. En el otro extremo encontramos casos como los de Allen (206), que en un seguimiento de 13 años de promedio no encuentra ninguna muerte súbita, o Zuppirolli (162), que en 102 meses tampoco encuentra ningún caso. La lectura concienzuda de estos artículos está llena de sorpresas: por ejemplo, Allen describe que el seguimiento más largo de su serie es de 22 años (publica el artículo en 1974, cuando el prolapso se ha descrito como entidad entre 1963 y 1966); en realidad ha hecho seguimiento de casos buscados retrospectivamente en un archivo fonocardiográfico. En los estudios de seguimiento poblacionales, utilizando

criterios ecocardiográficos estrictos, publicados hasta la fecha no se informa de ninguna muerte súbita (84;173;174).

Las discrepancias también afectan a los marcadores de riesgo ecocardiográficos. Babuty encontró una alta incidencia de arritmias ventriculares en los prolapsos de mayor edad o con insuficiencia mitral (sin especificar severidad), y no encontró que el grosor de los velos mitrales ni ningún otro parámetro ecocardiográfico fueran factores predictores de inducibilidad o presencia de arritmias (207). Por el contrario, en el mismo año Zuppirolli describía, utilizando regresión logística multivariable, que el único predictor independiente de arritmias ventriculares en el prolapso era el grosor del velo anterior (208).

El riesgo de muerte súbita es más elevado entre aquellos que tienen insuficiencia mitral severa (90;209), igual que la mortalidad general y cardiovascular (174). En conjunto, utilizando una metodología uniforme y estricta, parece que la mayor incidencia de arritmias y muerte súbita dependen más de la insuficiencia mitral que del diagnóstico de prolapso en sí (209;210), al igual que todas las demás complicaciones.

- **Mortalidad.**

En conjunto, los pacientes con prolapso mitral asintomáticos no tienen una mortalidad significativamente mayor que la población general, ya que las complicaciones graves afectan a una minoría de pacientes (170;174). Sin embargo, en un análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox, la presencia de insuficiencia mitral severa y una FE < 50% aparecen como los dos principales predictores de mayor mortalidad en los pacientes con prolapso (174).

- **Marcadores de riesgo de complicaciones.**

A lo largo de toda la evolución de lo que conocemos como “prolapso mitral”, siempre ha parecido claro que no se trataba de una entidad nosológica homogénea, y que las potenciales complicaciones descritas en la literatura contrastaban con el curso predominantemente benigno que la afectación tenía en la mayoría de pacientes. Se han hecho notables esfuerzos por identificar el subgrupo de pacientes que tenían riesgo de complicaciones, para centrar los esfuerzos de seguimiento y profilaxis en ellos. Los primeros parámetros fueron clínicos. Así, desde el propio Barlow a otros muchos investigadores, existe unanimidad en que la mayor parte de las complicaciones graves del

prolapso ocurren en aquellos pacientes que tienen soplo (155;162;166;177;180), es decir en aquellos con insuficiencia mitral. De hecho, la insuficiencia mitral inducida mediante ejercicio supone un marcador de riesgo de síncope, ICC o progresión de la insuficiencia mitral hasta requerir cirugía (211). Las complicaciones también parecen afectar predominantemente a los varones (64;155;162;171;180), y aumentar con la edad (155;162;174).

○ Marcadores de riesgo ecocardiográficos.

El ecocardiograma también ha intentado identificar aquellos prolapsos mitrales con mayor riesgo de complicaciones. Varios trabajos coinciden en identificar a los pacientes con engrosamiento de los velos (>5mm, excepto para Takamoto (212), que fija el límite en 3mm), como aquellos con mayor severidad de la insuficiencia mitral (83;213;214), mayor rotura de cuerdas (212), más insuficiencia cardíaca y necesidad de recambio valvular mitral (83;170), más endocarditis (83;170), más accidentes cerebrovasculares (83;170), más incidencia de muerte súbita (170) y más arritmias ventriculares complejas (208). Asimismo, la redundancia de los velos, definida como exceso de tejido (forma ondulante del borde de los velos en diástole, en paraesternal eje corto, mayor longitud de los velos), se asocia a mayor grado de insuficiencia mitral (214). También la dilatación de las cavidades izquierdas se asocia a mayor incidencia de complicaciones (170).

Un reciente estudio (174), con una metodología diferente a los previamente mencionados, parece cuestionar sin embargo estos marcadores de riesgo. En un seguimiento prospectivo de una cohorte de 833 prolapsos mitrales durante 10 años, utilizando regresión de riesgos proporcionales multivariable de Cox, se ha encontrado que los predictores independientes de mortalidad y de morbilidad cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, accidentes cerebrovasculares isquémicos, tromboembolismo arterial periférico, endocarditis, necesidad de cirugía de recambio valvular) eran los siguientes:

- Mortalidad (predictores primarios):
  - Insuficiencia mitral severa.
  - Disfunción sistólica de VI (FE<50%).
- Morbilidad cardiovascular (predictores secundarios):

- Edad  $\geq 50$  años.
- Diámetro de aurícula izquierda  $\geq 40$ mm.
- Insuficiencia mitral ligera o moderada.
- Flail.
- Fibrilación auricular.

Al contrario que en otros estudios, ni el sexo masculino ni el grosor de los velos parecían ser predictores independientes. Tampoco la afectación del velo posterior era un predictor independiente, una vez ajustada por la insuficiencia mitral, al contrario que en otros trabajos (215;216). Los autores proponen estratificar el riesgo en 3 grupos:

- Riesgo alto: 1 ó 2 predictores primarios.
  - 18% de los prolapsos.
  - Mayor mortalidad. ( $45 \pm 9\%$  a los 10 años).
  - Mayor morbilidad cardiovascular.
- Riesgo intermedio: 2 ó más predictores secundarios.
  - 30% de los prolapsos.
  - No aumento de mortalidad.
  - Mayor morbilidad cardiovascular (18.5% anual).
- Riesgo bajo: Menos de 2 predictores secundarios.
  - 52% de los prolapsos.
  - No aumento de mortalidad.
  - No aumento de morbilidad cardiovascular (0.5% anual).

Como resumen de este amplio apartado podemos concluir con una frase sencilla: el **prolapso mitral tiene una única complicación, la insuficiencia mitral**. El resto de las complicaciones derivan de ésta. La degeneración mixoide severa de la válvula implica un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia mitral más severa, y es por tanto plausible que el grosor de los velos o la redundancia sean también marcadores de riesgo de complicaciones y de peor pronóstico en la enfermedad. No queda claro, sin embargo, que la degeneración mixoide per se sea un marcador de riesgo independiente, una vez ajustada por insuficiencia mitral. Todos los prolapsos que precisan de recambio valvular tienen degeneración mixoide demostrable en el estudio anatomopatológico. Sin embargo, ignoramos si el grosor de los velos y su redundancia son criterios diagnósticos fiables para identificar aquellas válvulas con mayor degeneración mixoide. También ignoramos cuál es la anatomía patológica de todos esos prolapsos mitrales descritos como “no clásicos”, con velos de grosor “normal”, que

constituyen un 46% del total (84), y que parecen tener un curso benigno, sin mayores complicaciones que la población general. Uno de los apartados de esta tesis aportará información de utilidad para resolver estas incógnitas.

## **Prevalencia del prolapso mitral.**

La misma confusión que aún reina en cuanto a las complicaciones asociadas al prolapso mitral ha existido durante mucho tiempo respecto a la prevalencia de la anomalía en la población general. Estudios diferentes, utilizando poblaciones y sobre todo criterios diagnósticos muy diferentes, concluían con cifras totalmente dispares, que oscilaban entre el 0.4% y el 34% (17;62-65;156;217). Tras la descripción de la disposición tridimensional del anillo mitral por Levine (79), y aplicando criterios diagnósticos estrictos exclusivamente ecocardiográficos en la cohorte de Framingham, la prevalencia en la población general es del 2.4%. La forma clásica –velos engrosados  $\geq 5\text{mm}$ – tendría una prevalencia del 1.3%, mientras que la forma no clásica del 1.1% (84).

Clásicamente ha existido acuerdo en que el prolapso afectaba con más frecuencia a mujeres que a hombres (18;82;90;132;152;155;160;162;163;170;180;213), sin embargo recientes estudios poblacionales con criterios diagnósticos más homogéneos y reproducibles, no han encontrado diferencias en cuanto a sexos (84).

## **Tratamiento del prolapso mitral.**

- **Tratamiento médico.**

- ¿IECAs o vasodilatadores?

Durante algún tiempo se ha investigado si la terapia con vasodilatadores, principalmente IECAs, podía aportar algún beneficio en el tratamiento de pacientes asintomáticos, con insuficiencia mitral severa y función sistólica  $>55\%$  (218-223), con resultados ambiguos cuando no contradictorios. Se especuló que los pacientes cuya insuficiencia mitral severa fuera debida a prolapso mitral podrían constituir un subgrupo que se beneficiara de dicho tratamiento (219;223). Sin embargo, aunque el tratamiento con IECAs haya demostrado algún beneficio marginal, como

reducir el diámetro telesistólico o la masa del ventrículo izquierdo (223), hoy día existe amplio consenso en que no aporta ningún beneficio clínico significativo. Por otro lado, la extensión de las indicaciones de cirugía reparadora mitral a pacientes asintomáticos, como explicaremos más adelante, ha terminado con el poco interés que pudiera tener este debate.

- Profilaxis de la endocarditis.

La profilaxis de la endocarditis está indicada en aquellos prolapsos mitrales que se acompañen de insuficiencia mitral de algún grado.

Además, basándose en los estudios de seguimiento que encontraron mayor incidencia de endocarditis en las válvulas redundantes (83;170), también se recomienda profilaxis en aquellas válvulas con un grosor de los velos  $\geq 5\text{mm}$ , cuerdas elongadas, o dilatación de cavidades izquierdas (86), a pesar de que la evidencia del beneficio en estos pacientes diste mucho de ser concluyente.

- Antiagregación / anticoagulación.

Se recomienda la antiagregación a aquellos pacientes con prolapso mitral y antecedentes de accidente cerebrovascular, en ritmo sinusal. Para aquellos pacientes sin antecedentes neurológicos, pero con velos redundantes ( $\geq 5\text{mm}$  de grosor, exceso de longitud, cuerdas elongadas, dilatación de cavidades izquierdas o del anillo) la recomendación de antiagregación es más dudosa (IIb).

Aquellos con antecedentes neurológicos y evidencia de insuficiencia mitral, trombo en la orejuela izquierda, deberían recibir anticoagulación.

Los prolapsos en fibrilación auricular deben recibir anticoagulación si tienen  $>65$  años, tienen HTA, soplo, insuficiencia mitral, historia de ICC o antecedentes de episodios cerebrovasculares agudos.

Si a pesar del tratamiento con antiagregantes el paciente continúa teniendo episodios isquémicos transitorios, debe valorarse añadir anticoagulación al tratamiento (86).

- ¿Antiarrítmicos?

Los pacientes con prolapso mitral y ectopia ventricular no tienen indicación de recibir ningún tipo de tratamiento antiarrítmico específico.

Los pacientes con prolapso mitral sin insuficiencia mitral importante no tienen ninguna limitación de su actividad física, salvo que se acompañen de otras anomalías como dilatación de la raíz aórtica (Marfan), QT largo o síncope de origen incierto. Tampoco el embarazo supone un especial riesgo para estos pacientes.

- **Seguimientos periódicos.**

- Todo prolapso mitral debería hacerse un primer ecocardiograma, para definir el grado de redundancia de los velos, la presencia de insuficiencia mitral y su severidad, y estudiar el ventrículo izquierdo, la aurícula izquierda y la raíz aórtica.
- El prolapso mitral asintomático sin insuficiencia mitral, o insuficiencia ligera, puede ser seguido clínicamente cada 3-5 años. No es necesario repetir ecocardiogramas, excepto si algún cambio en la clínica o exploración física haga sospechar que pueda haber desarrollado insuficiencia mitral.
- Los prolapsos con insuficiencia mitral moderada o severa deberían hacer un seguimiento anual clínico y ecocardiográfico. Es más dudoso que esta indicación se deba extender a aquellos con marcadores ecocardiográficos de alto riesgo (velos redundantes, o con  $\geq 5\text{mm}$  de grosor) sin insuficiencia mitral (86;87).
- Puede tener cierto interés hacer estudios ecocardiográficos a familiares directos de prolapsos mitrales, si bien la mayoría de los casos son esporádicos y no familiares (87).

- **Tratamiento quirúrgico.**

Los prolapsos mitrales con insuficiencia mitral severa sintomática o con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo ( $\text{FE} < 55\%$ ) deben ir a cirugía de reparación o sustitución valvular mitral.

La insuficiencia mitral por degeneración valvular mixoide es especialmente apropiada para reparación valvular. El primero en apuntar esta posibilidad fue Criley en 1966 (8). Desde entonces la cirugía reparadora valvular se ha venido realizando de forma cada vez más habitual, alentada por los buenos resultados obtenidos y sus claras ventajas respecto a la cirugía de sustitución valvular (78;100;169;224-231).

Se han descrito múltiples técnicas de reparación, que se combinan según la anatomía de cada caso individual, y que resumimos a continuación.

- Resección cuadrangular y plastia de deslizamiento (Figura 20):

Es especialmente apropiada para los prolapsos del velo posterior, idealmente aquellos que involucran predominantemente el festón P2. Consiste en la resección del festón prolapsante, realizar una plicatura del anillo mitral hasta aproximar los bordes de los festones contiguos al resecado, y resuturarlos.

- Resección triangular (Figura 21):

Es especialmente apropiada para los prolapsos del velo anterior. Consiste en reducir el área del velo anterior resecando un fragmento triangular, de base en el borde libre, intercordal, y resuturar los bordes. Posteriormente habrá que reimplantar o reposicionar las cuerdas tendinosas.

- Transposición, reposicionamiento o acortamiento de cuerdas tendinosas, o implante de cuerdas artificiales.

- Reimplante, reposicionamiento o plastia del músculo papilar.

- Técnica de Alfieri (Figura 22).

Consiste en suturar el borde libre del festón que prolapsa con el borde libre del situado enfrente (del velo contrario). De este modo quedan 2 orificios mitrales de entrada en ventrículo izquierdo, a uno y otro lado de la sutura.

- Anuloplastia:

La anuloplastia puede realizarse mediante sutura, bandas o mediante anillos. Sirve para estabilizar la técnica correctora que se haya empleado, y en general disminuye la necesidad de reintervención. Existen anillos rígidos y anillos flexibles, que se adaptan a la movilidad fisiológica del anillo durante el ciclo cardíaco. Parece que los anillos flexibles favorecen un menor deterioro de la función sistólica en el post-operatorio inmediato (230), pero estas diferencias desaparecen durante el seguimiento. La medida del anillo de Durán corresponde con la distancia intercomisural. Hay una diferencia de 3 medidas



Figura 20: Resección cuadrangular y plastia de deslizamiento.

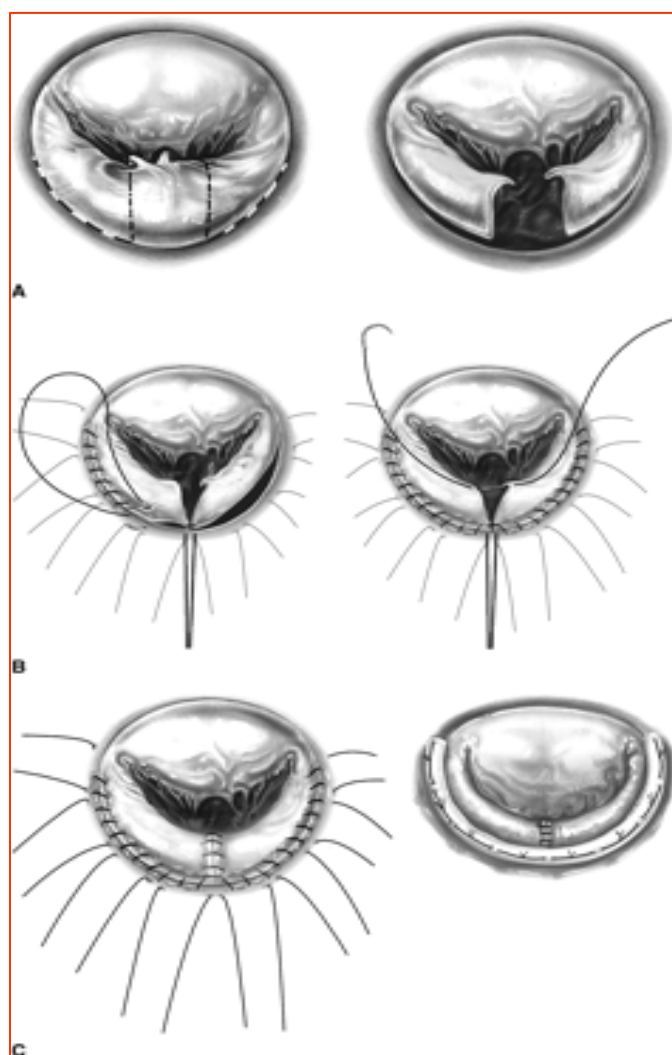
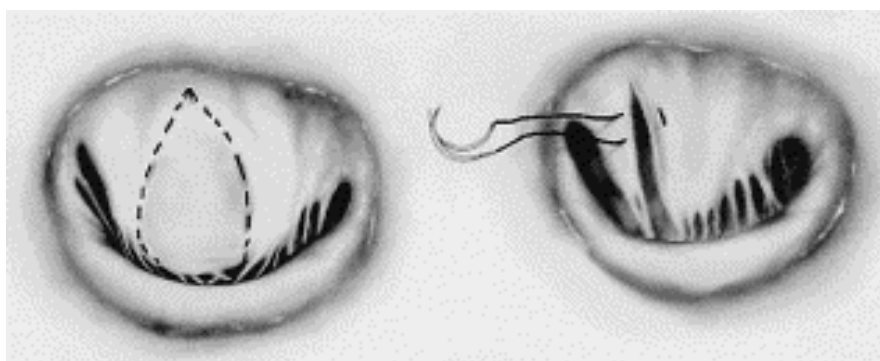
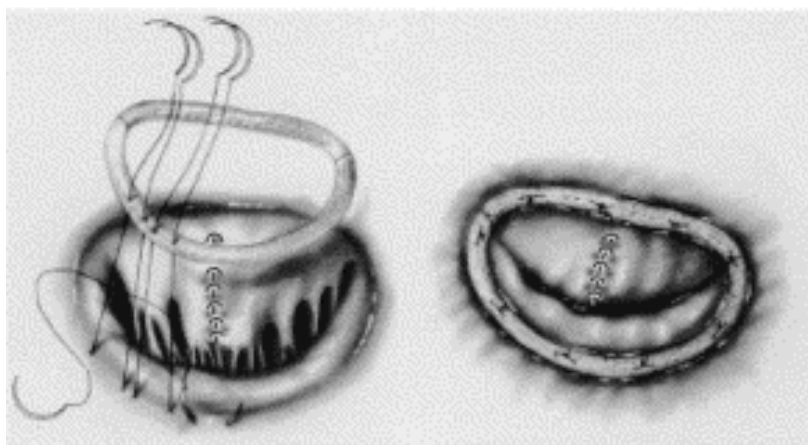


Figura 21: Resección triangular.

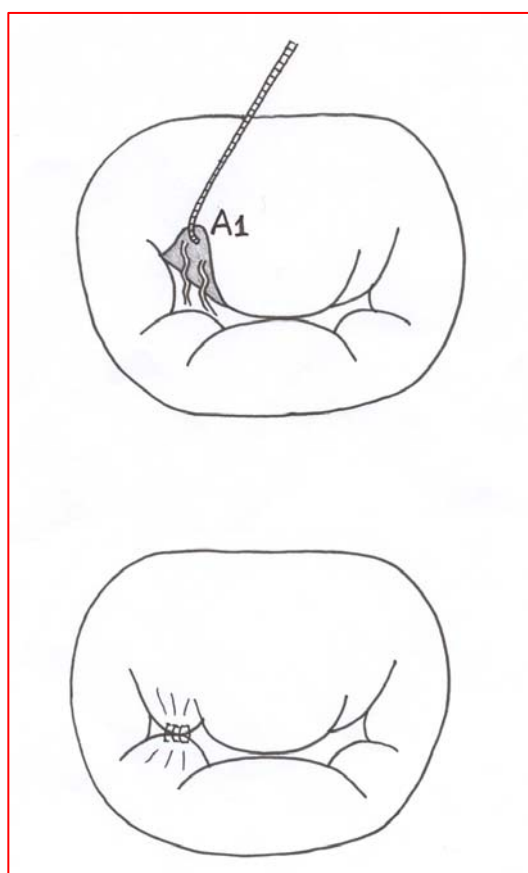
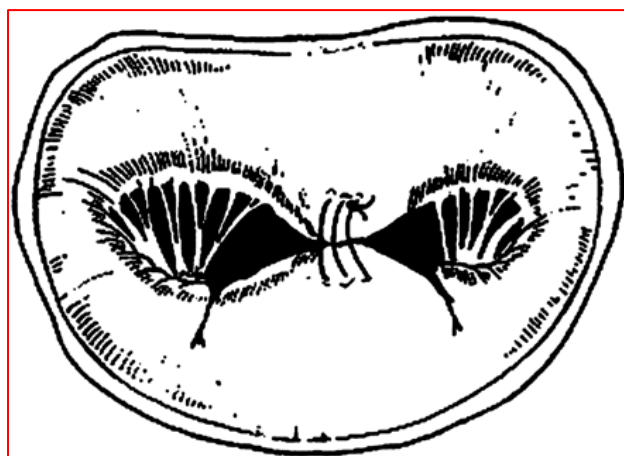


A



B

Figura 22: Técnica de Alfieri.



entre los anillos de Durán y Carpentier (así un anillo de Durán 25 corresponde con un Carpentier 28). También existen anillos asimétricos, que pueden resultar útiles cuando interese fruncir más o menos el sector correspondiente a los festones que prolapsen de forma más acusada.

Las reparación valvular mitral en el prolapso tiene menor mortalidad operatoria, mejor función ventricular izquierda en el post-operatorio, y mayor supervivencia que la sustitución valvular en seguimientos de hasta 20 años(226;229). La supervivencia de la cirugía reparadora a 5, 10 y 20 años es  $85\pm3\%$ ,  $68\pm6\%$  y  $41\pm5\%$ , respectivamente, frente a la cirugía de sustitución valvular, que es de  $77\pm3\%$ ,  $58\pm5\%$  y  $31\pm6\%$ , respectivamente para los mismos períodos de seguimiento (226;229). La supervivencia tardía y muy tardía de los supervivientes a la reparación, en ausencia de disfunción ventricular, no difiere de la esperada en sujetos sanos de la misma distribución etaria (226;229;231). La necesidad de reintervención es igual o incluso menor que con cirugía de recambio valvular.

La cirugía de reparación del velo anterior es generalmente más compleja y con peores resultados que la del posterior. Inicialmente se consideraba la afectación del velo anterior como una contraindicación para intentar cirugía reparadora, sobre todo si requería resección de más del 25% de la superficie del velo (78). Sin embargo los estudios más recientes muestran mejor supervivencia y menor necesidad de reintervención incluso en la reparación del velo anterior comparado con la cirugía de sustitución valvular. Comparada con la cirugía reparadora del velo posterior, la reparación del anterior sigue teniendo mayor tasa de reintervención (229). Reparar el velo anterior suele requerir más implante de cuerdas artificiales y un mayor cuidado del aparato subvalvular (225).

- Cuándo operar.

Las guías de práctica clínica tradicionalmente han considerado que el momento de plantear cirugía en la insuficiencia mitral severa llegaba cuando el paciente estaba sintomático, cuando la función sistólica del ventrículo izquierdo se deterioraba ( $FE < 55\%$ ) o cuando el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo era  $\geq 40\text{mm}$ .

Actualmente, considerando la baja mortalidad operatoria de la cirugía reparadora (en torno a un 2.6% en el primer mes tras la intervención (226)), que los que sobreviven a la intervención tienen una probabilidad de supervivencia igual a la esperada para sujetos sanos de su misma edad (226;229;231), que los

pacientes intervenidos en clase funcional I ó II de la NYHA tienen mejor evolución y supervivencia que los intervenidos en grados funcionales más avanzados (232), y los mejores resultados de la intervención precoz respecto al tradicional tratamiento conservador (233), las actuales guías de práctica clínica admiten como indicación IIa la cirugía en aquellas insuficiencias mitrales severas, asintomáticas, sin disfunción sistólica ventricular izquierda, con diámetros telesistólicos <40mm, en los que la probabilidad de realizar cirugía reparadora con éxito sea >90% (86).

La experiencia y los resultados propios del equipo quirúrgico concreto deben también ser tenidos en cuenta a la hora de tomar la decisión.

○ Importancia del ecocardiograma.

El ecocardiograma juega un papel fundamental en la decisión terapéutica del paciente, por varias razones.

- La valoración de la severidad de la insuficiencia mitral, de la función sistólica ventricular izquierda y de los diámetros ventriculares se determinarán por ecocardiografía 2D-Doppler transtorácica. Estos son los parámetros que en la mayoría de los casos decidirán el momento en el cual el paciente debe ser intervenido.
- En muchos casos la severidad de la insuficiencia mitral puede no quedar clara con el estudio transtorácico, particularmente en casos de chorros excéntricos, lo cual es muy frecuente en el prolapso mitral parcial. En ese caso un estudio 2D-Doppler transesofágico estará indicado para determinar la severidad de la insuficiencia, y la indicación de cirugía.
- Valorar las opciones de reparación mitral. Para ello será necesario un ecocardiograma transesofágico, ya que es el único método bien validado hasta el momento para hacer una descripción anatómica precisa de la anatomía valvular. Ésta consistirá en un análisis segmentario (describir qué festones están afectados y prolapsando, y cuáles no), describir la situación de las comisuras, del aparato subvalvular e identificar posibles roturas de cuerdas. Esta información será decisiva para decidir las opciones que el paciente tiene de que se le practique con éxito cirugía reparadora, y por tanto es de especial interés en aquellos pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral severa.

- Ecocardiograma transesofágico intraoperatorio. Antes de la intervención reparadora es obligado realizar un estudio transesofágico de referencia, que puede ser en el quirófano tras la inducción anestésica. Una vez realizada la reparación, antes de cerrar el esternón, se debe realizar un ecocardiograma transesofágico intraoperatorio para comprobar que no queda insuficiencia mitral residual importante. Conviene resaltar que este estudio sólo será fiable si la presión arterial sistólica es  $>100$  mmHg.

### **Análisis segmentario en el prolapso mitral.**

El ETE (ecocardiograma transesofágico), por su mejor calidad de imagen y definición de las estructuras, es superior al transtorácico diagnosticando rotura de cuerdas (234) y prolapso mitral (235). Sin embargo resulta difícil definir criterios diagnósticos objetivos para el ETE, tanto para el prolapso del velo como para el del festón. Caldarera lo define como “protrusión del borde libre del velo mitral en la aurícula izquierda en sístole, acompañado de un cierre defectuoso”(236). Langholz, utilizando una sonda biplano, fracasa al intentar encontrar un punto de corte discriminativo, particularmente de desplazamiento de los velos por encima del anillo mitral (237). Por último Agrícola define el prolapso como “cualquier porción del velo mitral que se desplace por encima del anillo mitral durante la sístole” (238), definición que entraña un peligro considerable después de conocer la estructura tridimensional del anillo mitral, y que entra en contradicción con el hallazgo de Langholz, de que muchos sujetos normales podían tener desplazamiento de parte de los velos por encima del anillo, con considerable solapamiento con los sujetos con prolapso (237). Así pues, la decisión de considerar un velo o un festón prolapsantes continúa siendo básicamente subjetiva, a criterio del operador experimentado. A pesar de ello, la variabilidad interobservador encontrada en los estudios de validación es más que aceptables (236;239).

El ETE ha sido ampliamente validado para el análisis segmentario en el prolapso mitral (102;236;238-241). Caldarera fue el primero en demostrar la utilidad del ETE multiplano preoperatorio para identificar el velo e incluso el festón afectado en insuficiencias mitrales que iban a ser reparadas (236). Posteriormente, Foster describe con detalle el método de análisis de los festones mitrales y adopta la clasificación de Carpentier modificada (102). Su trabajo,

no obstante, trataba de identificar el festón donde se encontraba el “defecto” responsable de la insuficiencia mitral, e incluía pacientes con patología diferente del prolapso. Grewal demuestra la utilidad del ETE en describir festones “flail” del velo posterior (240). Posteriormente los trabajos de Lambert (239), 1º en describir una secuencia de adquisición sistemática de las imágenes, Omran (241), que termina de perfilar la sistemática iniciada por Foster y es el primero en aplicarla a una muestra de prolapsos mitrales exclusivamente, y Agrícola (238) terminan de definir el protocolo de estudio del análisis segmentario de la válvula mitral con ETE que usamos actualmente. Todos estos trabajos, sin embargo están validados en prolapsos mitrales con insuficiencia mitral severa que iban a ser intervenidos quirúrgicamente, utilizando la confirmación quirúrgica como patrón de referencia para la validación (102;236;238-241). La validación del ETE para el análisis segmentario en formas más sutiles de prolapso mitral que no requieran cirugía no se ha realizado específicamente. Sólo el trabajo de Langholz se realiza sobre una muestra de sujetos ambulatorios diagnosticados de prolapso mitral por ecocardiograma transtorácico (237).

El resultado del análisis segmentario y la descripción anatómica detallada de cuerdas tendinosas y estructura valvular determinan en gran medida las opciones que el paciente tiene de que se le practique con éxito cirugía reparadora. Esta información es de gran interés en todos los pacientes potencialmente quirúrgicos, pero particularmente en aquellos pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral severa en los que se plantee cirugía precoz, ya que en ellos es clave para decidir el momento de la intervención. De forma rutinaria, el análisis segmentario y el estudio anatómico valvular y subvalvular se realizan en el quirófano, tras la inducción anestésica, mediante ecocardiograma transesofágico intraoperatorio. No obstante, para facilitar la toma de decisiones y la preparación logística, a una alta proporción de pacientes se les realiza este ecocardiograma transesofágico antes del día de la intervención. El estudio expuesto en esta tesis estudia la utilidad de una herramienta diagnóstica menos invasiva (ecocardiograma transtorácico tridimensional en tiempo real) para realizar el análisis segmentario y el estudio anatómico pre-operatorio, ya que si el rendimiento diagnóstico fuera aceptable, podría ahorrar un estudio invasivo y desagradable a una alta proporción de pacientes.

- **Cuál es el patrón de referencia.**

Una de las cuestiones más interesantes que puede suscitar la lectura crítica de nuestro estudio es la referente a la elección del patrón de referencia para el análisis segmentario.

Todos los estudios de validación del ecocardiograma transesofágico, excepto el citado de Langholz (237), utilizan como patrón de referencia la confirmación en la inspección quirúrgica (102;236;238-241). Sin embargo, varios estudios han coincidido en que el ETE intraoperatorio era más sensible para detectar formas sutiles de prolapso en festones que el cirujano consideraba normales (238). La inspección quirúrgica tiene lugar en condiciones no fisiológicas, con el corazón parado y descomprimido por la circulación extracorpórea, y ofrece una visión exclusivamente estática y no dinámica de la anatomía valvular, lo cual puede explicar que formas más sutiles de festones que prolapsan realmente pasen inadvertidas al cirujano.

Una interesante alternativa es el ETE tridimensional. Varios estudios han utilizado la reconstrucción tridimensional rotacional (imágenes adquiridas cada 2-3°) para visualizar la anatomía cardíaca (242), el anillo (243), y la patología valvular mitral (244), con excelentes resultados. La posibilidad de realizar reconstrucción tridimensional dinámica (o en 4 dimensiones) de las imágenes transesofágicas resulta especialmente interesante para el prolapso mitral, y varios estudios demuestran la utilidad de esta técnica en el estudio intraoperatorio (245-248), donde aparece incluso superior al ETE bidimensional para el análisis segmentario (249). Esta superioridad es a expensas del diagnóstico en el velo anterior y especialmente en las comisuras, donde las imágenes bidimensionales con frecuencia son incapaces de obtener un plano de corte idóneo (249). Sin embargo, y curiosamente, el ETE bidimensional es superior al 3D diagnosticando rotura de cuerdas (245;249). Los estudios 3D proporcionan su más alto rendimiento diagnóstico cuando emplean protocolos sistemáticos, que combinan las imágenes frontales de los velos con recortes múltiples 2D (250). Dada la compleja estructura de la válvula mitral, resulta lógico que cualquier abordaje tridimensional mejore la precisión de los estudios bidimensionales. Respecto a la confirmación quirúrgica, presenta además la ventaja de evaluar la dinámica cardíaca en condiciones fisiológicas, por lo que podía plantearse como posible patrón de referencia. No obstante, la reconstrucción 3D con ETE no resulta factible hasta en un 14% de pacientes (249), y no en todos los segmentos la calidad de imagen es de calidad.



Por tanto, no existe un patrón de referencia perfecto para el análisis segmentario: la confirmación quirúrgica tiene como limitación la valoración estática en condiciones no fisiológicas, y la reconstrucción tridimensional está limitada por su factibilidad y su calidad de imagen no siempre idónea. En un futuro inmediato, probablemente la ecocardiografía tridimensional en tiempo real transesofágica se imponga como patrón de referencia ideal, ya que reúne todas las ventajas teóricas: alta factibilidad, imagen de alta calidad, valoración de la dinámica valvular en condiciones fisiológicas y óptima manipulación espacial de la estructura tridimensional de la válvula.

- **Análisis de la dirección del chorro excéntrico de regurgitación.**

Alrededor del 70% de los prolapsos mitrales llevan asociado algún grado de insuficiencia mitral (173), aunque este hecho puede ser controvertido (recordemos que Barlow y Carpentier proponían restringir el término “prolapso” para aquellos casos en los que la protrusión de los velos en la aurícula fuera acompañada de un defecto funcional de coaptación, y por lo tanto de algún grado de insuficiencia mitral (71-73;78)). Cuando aparece, la mayoría de los pacientes (93%) tienen un único chorro de insuficiencia, y el 90% de estos chorros son excéntricos (251). También se han descrito algunos casos de válvulas con degeneración mixoide masiva que presentan múltiples chorros de dirección cambiante en cada latido (252). El estudio del origen y la dirección de los chorros excéntricos ha sido muy útil para determinar el mecanismo y la etiología de la insuficiencia mitral (253;254). Si es debida a prolapso mitral, se ha encontrado asociación entre chorros con dirección antero-septal y prolapso del velo posterior, así como entre chorros con dirección postero-lateral y prolapso del velo anterior (251;254-256), pero el estudio con Doppler color bidimensional no puede precisar cuáles son los festones afectados. El punto donde se origina el chorro de insuficiencia (donde se detecta la aceleración del flujo por Doppler-color) se corresponde con el festón que prolapsa en la inspección quirúrgica de la válvula (256), y al contrario, el patrón anatómico de prolapso puede a su vez predecir el patrón y la severidad de la insuficiencia (255), sin embargo, pero no da información más precisa acerca de los festones implicados. El análisis de la dirección de los chorros de insuficiencia con Doppler-color y ETE también ha demostrado utilidad para orientar el análisis segmentario (241). La reconstrucción tridimensional de

los chorros con Doppler-color, utilizando ETE, facilita enormemente este análisis y mejora su precisión diagnóstica (257-261).

- **Papel del ecocardiograma 3D en tiempo real.**

El ecocardiograma 3D en tiempo real (3DTR) tiene ciertas ventajas para poder realizar un análisis segmentario preciso:

- Abordaje transtorácico, no invasivo.
- Imagen tridimensional, que permite un análisis complejo y manipulación espacial óptima.
- Posibilidad de combinar las adquisiciones desde distintos planos.
- Posibilidad de analizar los chorros excéntricos de insuficiencia mitral con doppler-color 3D.

Merced a estas características, el 3DTR ya ha demostrado ciertas ventajas en el cálculo de volúmenes ventriculares (262-264) o en el estudio de otra patología mitral (265;266).

Sin embargo tiene una importante desventaja: el abordaje transtorácico proporciona imágenes de peor calidad que la ventana transesofágica, a pesar de que su estructura tridimensional esté más claramente definida.

Resulta por lo tanto de interés estudiar cuál es el valor diagnóstico real del 3DTR en el análisis segmentario, ya que si su precisión diagnóstica es aceptable permitiría ahorrar estudios invasivos (ETE) preoperatorios a un número considerable de pacientes. No es de esperar ninguna ventaja respecto al diagnóstico de rotura de cuerdas, ya que tampoco se ha encontrado en el ETE 3D frente al 2D (245;249), ni una valoración más precisa de la severidad de la insuficiencia mitral.

Existen algunos antecedentes de modalidades transtorácicas de eco 3D no en tiempo real (concretamente con reconstrucción “free-hand”) de análisis de prolapsos, sin resultados concluyentes (267).

- **Originalidad de este trabajo.**

- Este trabajo es el primer intento de aplicar un protocolo sistemático a un estudio ecocardiográfico con 3DTR para realizar el análisis segmentario en prolapsos mitrales (105).
- También es el primer análisis del origen y dirección de los chorros de insuficiencia mitral realizado en 3D con eco transtorácico, con una metodología y una clasificación original (268).
- Describe por primera vez signos ecocardiográficos originales, propios del estudio 3D del prolapso mitral, y estudia su posible utilidad diagnóstica.

## Objetivos

---

- **Objetivo principal.**

- Diseñar un protocolo sistemático para realizar el análisis segmentario en el prolapso mitral con 3DTR transtorácico, y estudiar su valor diagnóstico.

- **Objetivos secundarios.**

- Analizar el origen y dirección de los chorros excéntricos de insuficiencia mitral con eco Doppler-color tridimensional y determinar la utilidad de esta información para el análisis segmentario del prolapso.
- Estudiar el significado de varios signos ecocardiográficos tridimensionales, descritos por los investigadores de este estudio al adquirir las imágenes.
- Estudiar la precisión diagnóstica de los distintos pasos de los que se compone el protocolo, para en un futuro intentar encontrar la simplificación más eficiente del mismo.

## Materiales y método

---

- **Criterios de inclusion / exclusión.**

55 pacientes consecutivos referidos a la Unidad de Imagen Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos desde noviembre 2003 hasta diciembre de 2004, con diagnóstico de prolapso mitral por eco 2D y exploración física, según los criterios modificados de Perloff (77), fueron incluidos en el estudio. Tal y como se expuso en la introducción, consideramos criterios de Perloff modificados a los siguientes:

- Auscultación.
  - 1) Click meso- o telesistólico.
  - 2) Soplo telesistólico.
- Ecocardiograma 2D; plano paraesternal eje largo:
  - 3) Desplazamiento sistólico superior de los velos mitrales  $\geq 2\text{mm}$  por encima del anillo.
  - 4) Desplazamiento sistólico superior de los velos mitrales  $< 2\text{mm}$  por encima del anillo, más:
    - a. Rotura de cuerdas.  
ó
    - b. Insuficiencia mitral en el Doppler.
- Ecocardiograma 2D + auscultación.
  - 5) Desplazamiento superior de los velos mitrales  $< 2\text{mm}$  por encima del anillo, más:
    - a. Click meso- o telesistólico.  
ó
    - b. Soplo tele- u holosistólico.

La presencia de cualquiera de los 5 criterios expuestos, establecería el diagnóstico de prolapso mitral. La fibrilación auricular o un ritmo cardíaco irregular eran criterios de exclusión. Cada paciente fue informado a fondo sobre los objetivos del estudio y las pruebas diagnósticas que deberían realizarse si aceptaba su participación, y se obtuvo un consentimiento informado.

- **Estudio ecocardiográfico.**

A cada paciente se le realizaron un ecocardiograma 2D transtorácico, un transesofágico (ETE) y un ecocardiograma tridimensional en tiempo real transtorácico (3DTR) en un lapso de tiempo inferior a 48 horas. El eco 2D y el ETE fueron realizados en un equipo Philips Sonos 5500 ©, con sonda Philips T6H, de acuerdo al protocolo convencional para el análisis segmentario de la válvula mitral (102;236;238-241). El 3DTR fue realizado en un equipo Philips Sonos 7500 ©, con sonda X4 matrix. Los investigadores que realizaron los estudios 2D y ETE estaban ciegos respecto a los resultados del análisis 3D y viceversa.

- Ecocardiograma 2D transtorácico.

En el estudio transtorácico 2D se eligió el plano paraesternal eje largo para determinar varios parámetros:

- Si el punto de coaptación de los velos mitrales estaba en el lado auricular o ventricular. Para ello se trazó una línea entre las dos charnelas del anillo mitral con los velos en parasternal eje largo en la imagen que en sístole mostrara una mayor penetración de los velos en el lado auricular. Según el punto de coaptación quedara a uno u otro lado de dicha línea, se consideraba la coaptación auricular o ventricular.
- Grosor de los velos: Máximo grosor, medido en diástasis máxima sobre la imagen 2D, excluyendo la inserción de las cuerdas tendinosas.
- Longitud de los velos: Velo de máxima longitud, medido en diástasis máxima.

El plano apical de 4 cámaras se utilizó para medir:

- Anchura del anillo mitral: Distancia entre las charnelas del anillo con los velos.
- Longitud del ventrículo izquierda: Distancia entre la línea trazada para medir la anchura del anillo y el endocardio del ápex.

- Ecocardiograma transesofágico (ETE).

Se consideró el ETE como patrón de referencia para el análisis segmentario, y se utilizó la nomenclatura de Carpentier simplificada por Foster (78;102); es decir, 3 festones en cada velo, sin conceder a las comisuras entidad diferenciada. Según el resultado de este análisis, hemos definido varios patrones anatómicos: “Prolapso

aislado” es el prolapso de un único festón, sin prolapso de ningún otro; “prolapso de todo el velo” es el prolapso de todo un velo mitral, sin que prolapse ningún festón del velo contrario; “prolapso parcial del velo” es el prolapso de 2 y sólo 2 festones del mismo velo; “panprolapso” es el prolapso de todos los festones de ambos velos, es decir de los 6 festones; y finalmente “patrón anatómico complejo” es el prolapso de festones en ambos velos, sin encajar con ninguno de los patrones anteriormente expuestos. Definimos afectación comisural como el prolapso de los dos festones que delimitan la comisura

- Ecocardiograma tridimensional en tiempo real transtorácico (3DTR).

#### Protocolo de análisis segmentario.

El análisis segmentario con 3DTR se llevó a cabo siguiendo un protocolo específicamente diseñado a tal efecto, y que consta de 3 pasos (105):

- 1.- Paraesternal eje corto (PEEC) en tiempo real, más recorte dirigido (Figura 23).
- 2.- Tiempo real apical (TRA), más recorte dirigido (Figura 24).
- 3.- Volumen completo apical (VC), más recorte sistemático (Figura 25). Este paso no es estrictamente en tiempo real, ya que precisa de 4 ciclos cardíacos para completar la reconstrucción de la imagen cardíaca.

Se considera que un festón prolapsa en 3DTR si se observa alguna de las siguientes características en el recorte.

- Forma “flail”: El borde libre del festón entra libremente en la aurícula izquierda durante la sístole, sin coaptar con el velo contrario, como el movimiento del arma medieval “estrella de la mañana” (flail).
- Forma “billowing”, de vela hinchada, o de hamaca.
- Defecto de coaptación con los festones correspondientes del velo contrario o con los adyacentes.

En el estudio 3DTR combinado se considera que un festón prolapsa si se ha considerado así en cualquiera de los 3 pasos del protocolo.



Figura 23: Paraesternal eje corto en tiempo real (PEEC).

Recorte dirigido a nivel de A3-P3, y rotación de la imagen para el análisis segmentario.

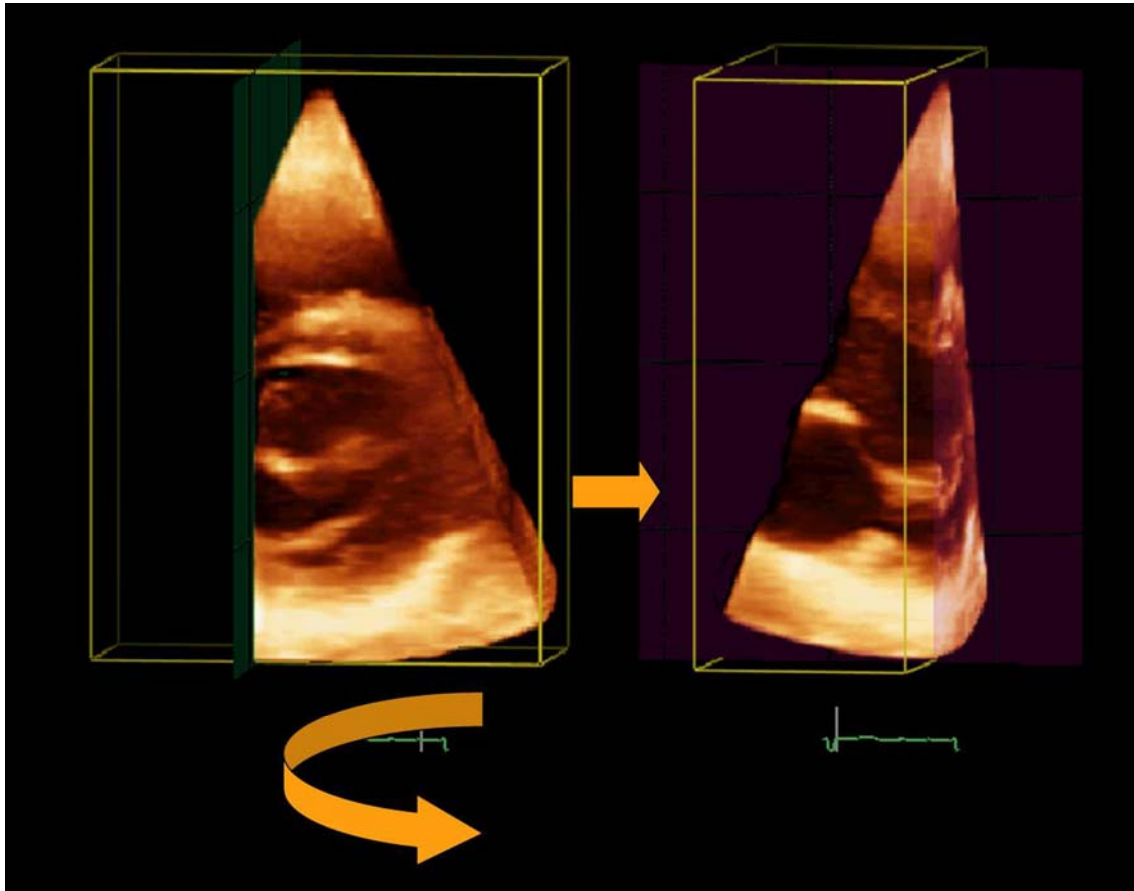
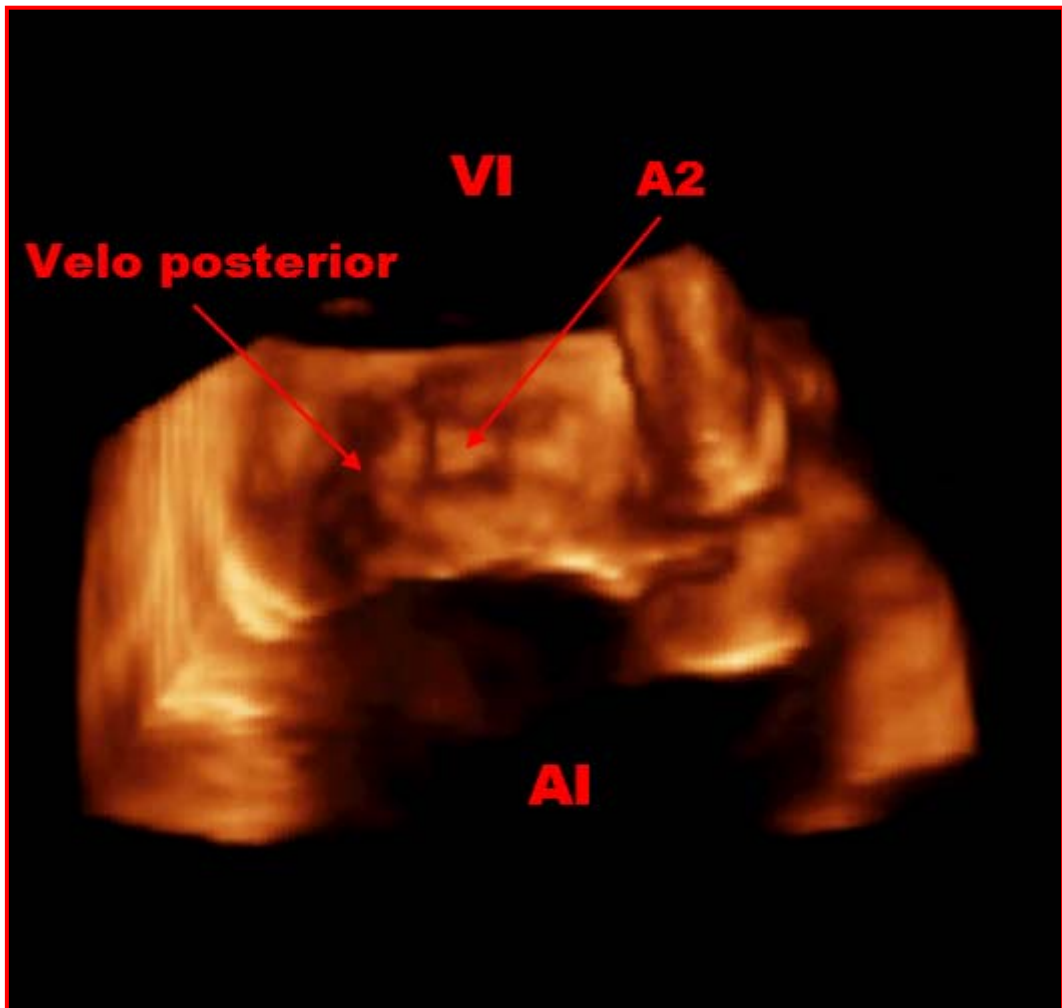


Figura 24: Tiempo real apical (TRA).

Nótense las líneas rectas, desde la inserción del velo anterior hasta el borde libre, que delimitan la frontera entre un festón que prolapsa y otro que no. A estas líneas se hará referencia más adelante: líneas IAB (de la inserción al borde), ó ATT (attachment-to-tip) lines.

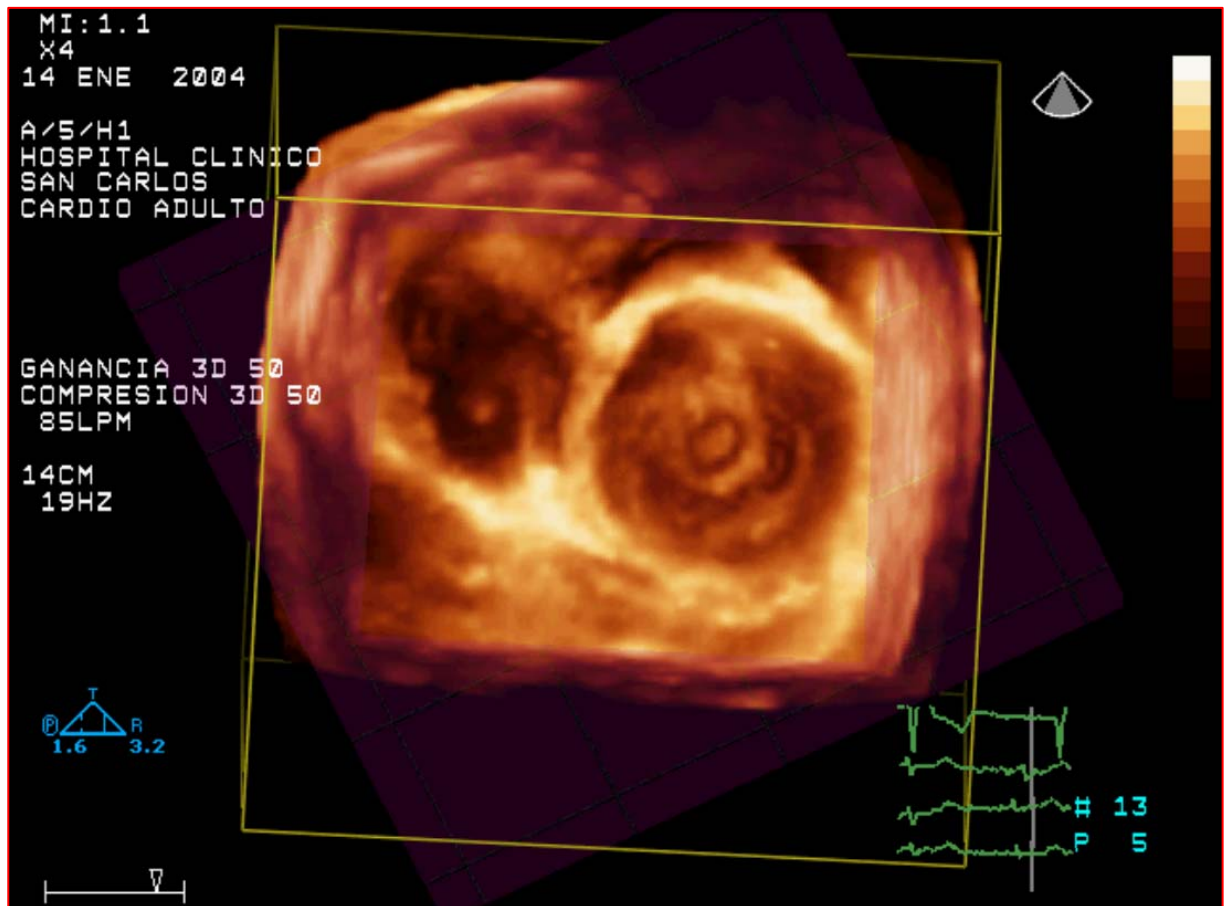


AI: Aurícula izquierda.

VI: Ventrículo izquierdo.

Figura 25: Volumen completo apical (VC).

Vista frontal (en-face view) de la válvula mitral desde el lado ventricular. En este paciente se observa una depresión del festón A2, que protruye en sístole hacia la aurícula. Sobre esta imagen se guía el recorte sistemático, festón a festón.



### **Análisis con Doppler-color 3D.**

Se realizó además un 4º paso adicional, consistente en el análisis del origen y dirección de los chorros de insuficiencia mitral mediante Doppler-color tridimensional en volumen completo (Figura 26). Esta modalidad necesita 7 ciclos cardíacos para la reconstrucción de la imagen cardíaca, por lo que tampoco es en tiempo real estricto. La finalidad con la que se realizó este paso fue confirmar o apoyar los hallazgos anatómicos de los 3 pasos previos. La válvula mitral es barrida sistemáticamente con el plano de recorte para localizar cada chorro de insuficiencia y aislarlo de otros eventuales chorros. Definimos el origen del chorro como el punto donde se encuentran la mayor hemiesfera de PISA (proximal isovelocity surface area) correspondiente a ese chorro y la vena contracta más ancha. Clasificamos el origen de los chorros como 1 (línea de coaptación entre los festones A1-P1), 2 (línea de coaptación entre los festones A2-P2) y 3 (línea de coaptación entre los festones A3-P3). (Figura 27). Una vez localizado el punto origen del chorro, rotamos el plano de recorte pivotando sobre el punto del origen en busca de la dirección preferencial del chorro. Una vez encontrada, fijamos el plano de recorte y rotamos el plano de recorte para obtener una vista del anillo mitral desde el lado ventricular (Figura 28). El plano de recorte define entonces claramente la dirección del chorro respecto al plano valvular, la cual es clasificada como anterior, inferior, septal, lateral, anteroseptal, anterolateral, inferoseptal o inferolateral, tal y como se muestra en la figura 28.

Figura 26: Doppler-color 3D, volumen completo apical.

Chorro excéntrico dirigido lateral e inferiormente, con efecto Coanda, debido a prolapso de A2.

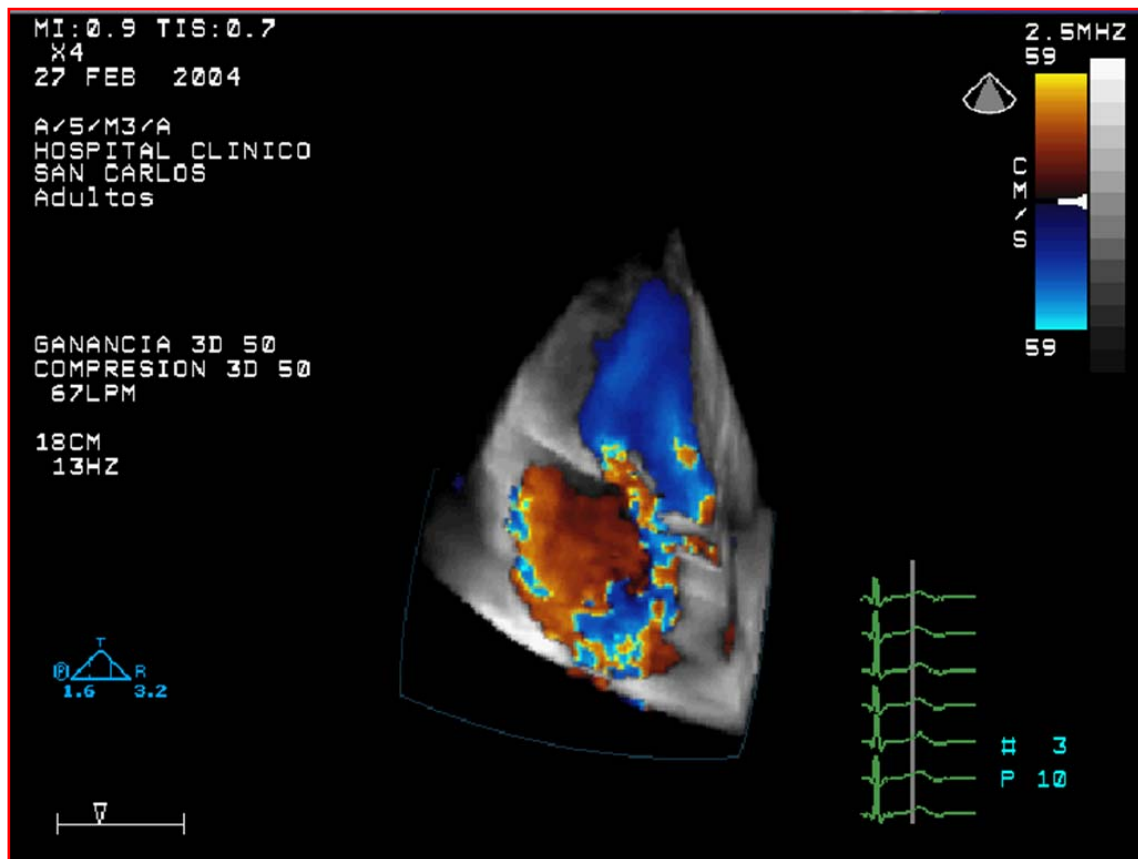
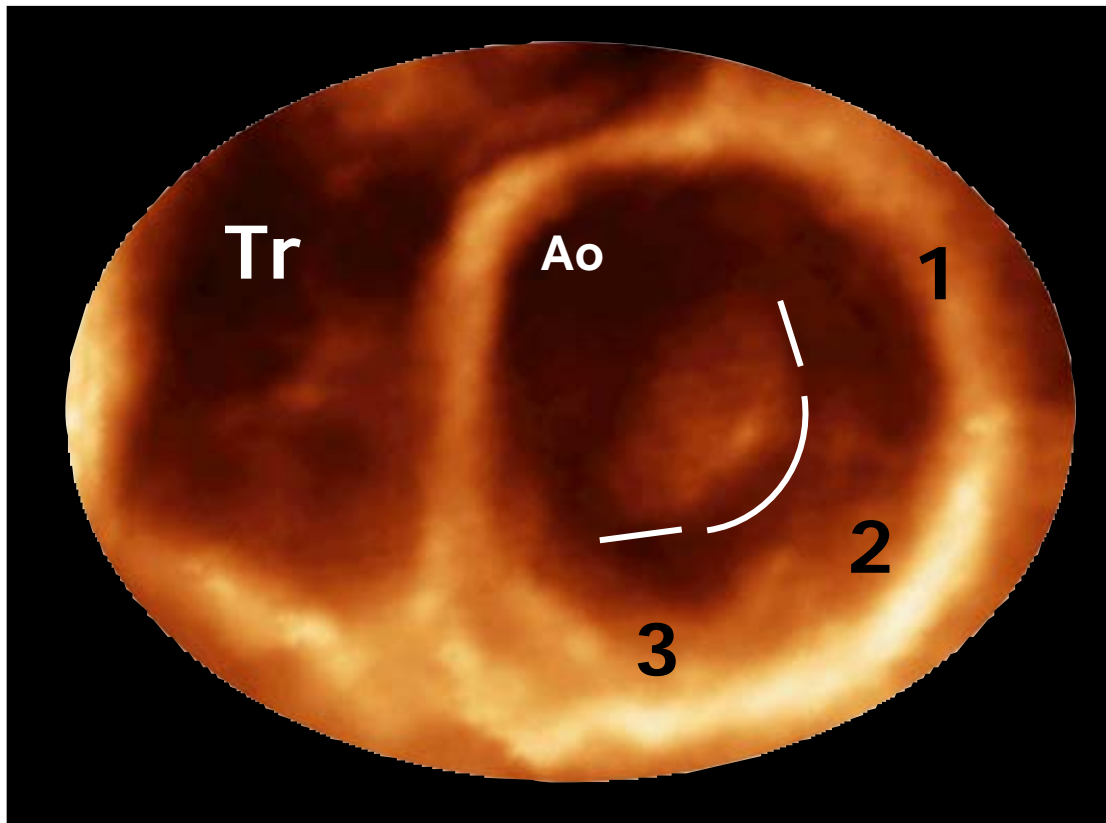


Figura 27: Clasificación del origen del chorro.

Línea 1 corresponde a la línea de coaptación entre los festones A1-P1; línea 2 corresponde a la línea de coaptación entre los festones A2-P2; línea 3 corresponde a la línea de coaptación entre los festones A3-P3.

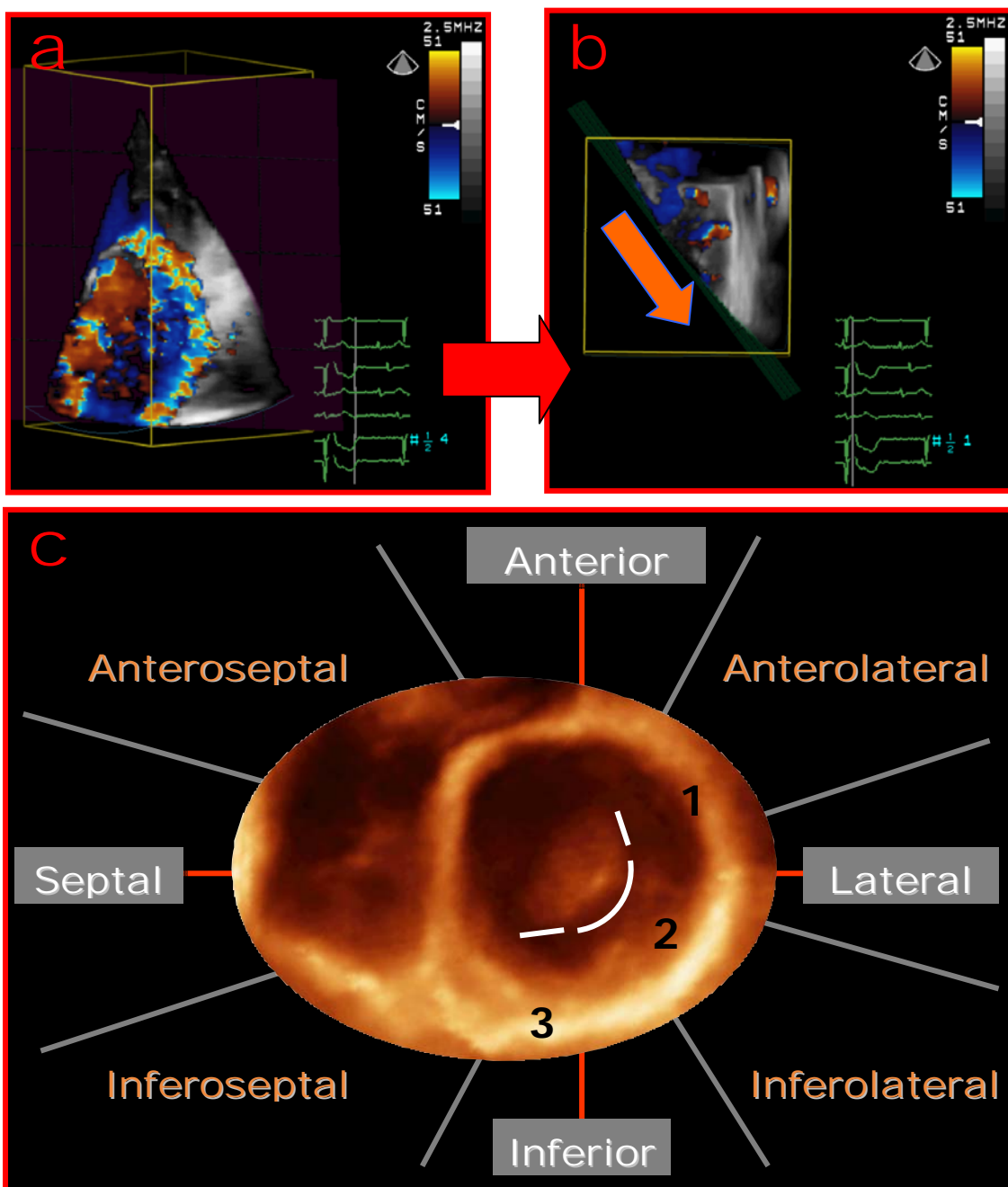


Ao: Válvula aórtica

Tr: Válvula tricúspide.

Figura 28: Clasificación de la dirección del chorro.

Rotar el plano de recorte, pivotando en el origen del chorro, hasta encontrar la dirección preferencial de éste (a). Una vez encontrada, fijar el plano y rotar la imagen para obtener una visión del anillo mitral desde el lado ventricular (b). El plano de recorte define entonces claramente la dirección del chorro respecto al plano valvular (flecha naranja), que se clasifica como anterior, inferior, septal, lateral, anteroseptal, anterolateral, inferoseptal o inferolateral (c).





### Nuevos signos ecocardiográficos 3D.

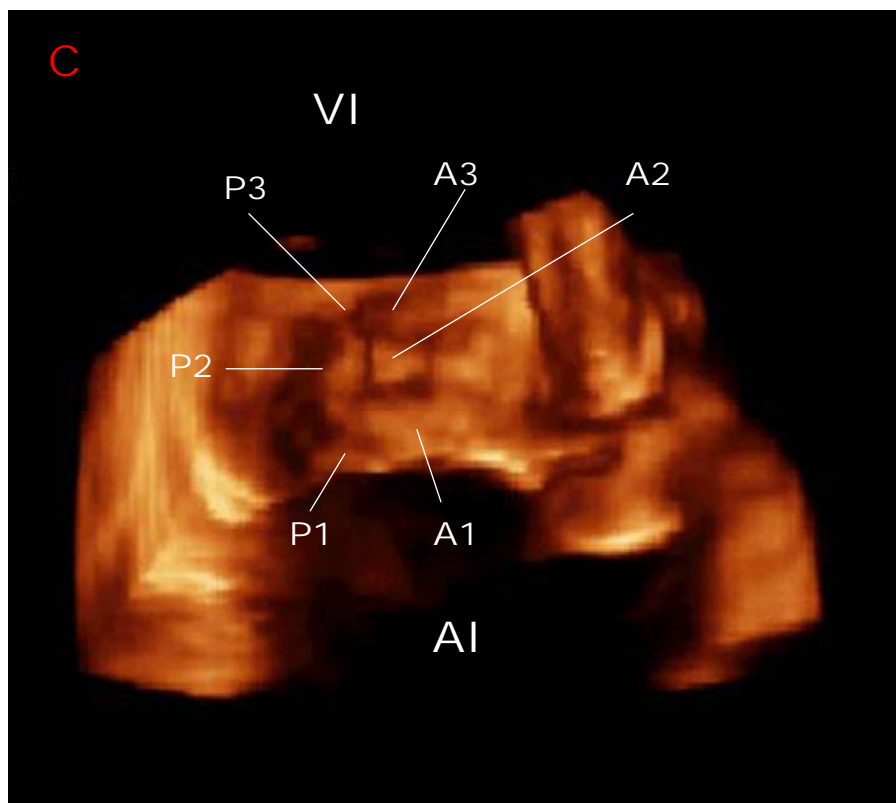
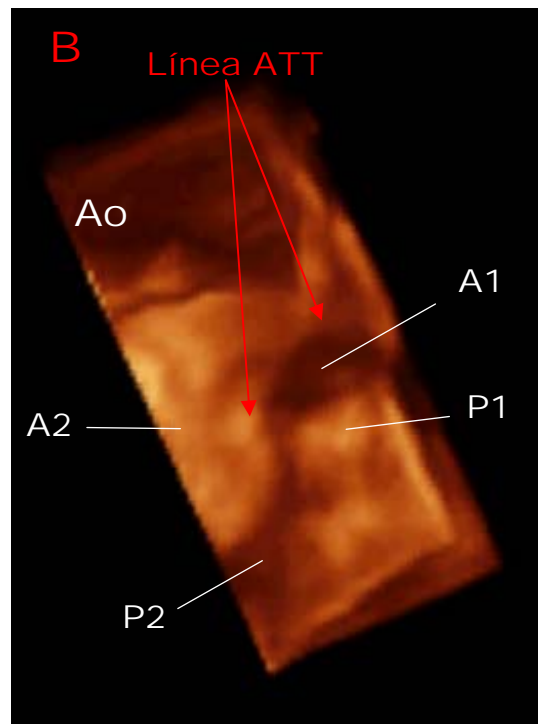
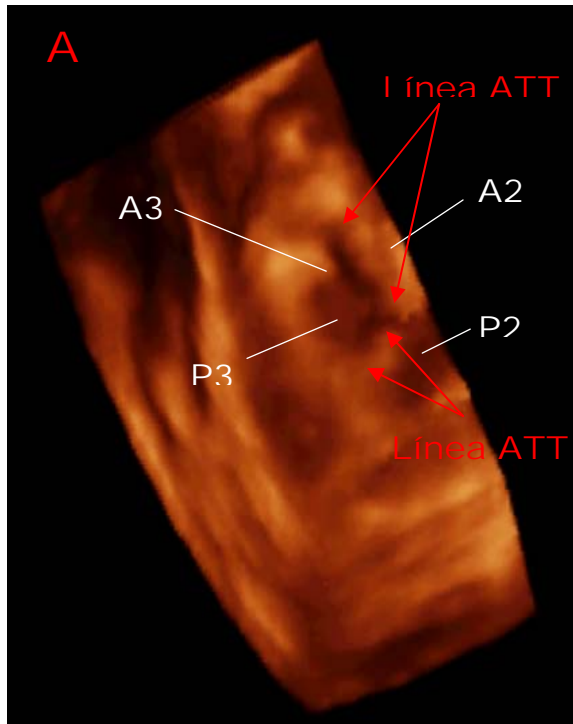
Los investigadores que realizaron los estudios 3DTR describieron varios signos ecocardiográficos nuevos, y sugirieron explicaciones posibles y plausibles para ellos:

- Líneas IAB (inserción a borde) ó ATT lines (attachment-to-tip): Líneas rectas que se observan en la superficie ventricular de un velo mitral en sístole, desde la inserción anular del velo a su borde libre, próximas a una frontera entre festones (Figura 29).
- Pseudo-hendidura: Aparente solución de continuidad en el velo mitral, visible como una línea o defecto en sus superficie ventricular en diástole, semejando una hendidura mitral (Figura 30). La pseudo-hendidura normalmente desaparece un sístole, o inclinando ligeramente el transductor. Este signo aparece con frecuencia en paraesternal eje corto.
- Concavidad ventricular: Se describe en la vista apical de 3 cámaras “modificada” para 3DTR, que es la equivalente tridimensional al plano apical de 3 cámaras del ecocardiograma 2D, pero ligeramente angulada para incluir tanto anillo mitral como sea posible. En esta vista una válvula mitral normal es claramente convexa hacia el ventrículo izquierdo en sístole, ya que la morfología en “silla de montar” o paraboloide hiperbólico descrita por Levine (79) resulta más aparente desde esta perspectiva. En algunos prolapsos mitrales, sin embargo, esta “convexidad ventricular” se convierte en lo contrario: una imagen de “concavidad ventricular” en sístole (Figura 31).
- Válvula mitral disfrazada para Halloween: En prolapsos aislados de P2 la vista paraesternal eje corto de la válvula mitral a veces muestra una curiosa y simpática imagen en diástole, que recuerda al típico “Jack O’Lantern” de las fiestas de Halloween anglosajonas (aunque siendo estrictos históricamente deberíamos decir más bien celtas o irlandesas), (figura 32), en la que P2 sería la “nariz” de la calabaza.

Figura 29: Líneas IAB (inserción a borde) ó ATT lines (Attachment-to-tip).

Líneas rectas que se observan en la superficie ventricular de un velo mitral en sístole, desde la inserción anular del velo a su borde libre, próximas a una frontera entre festones. Representan la interfase entre un festón que prolapsa y otro que no dentro del mismo velo.

A) Prolapso A3 + P3, con líneas ATT A2-A3 y P2-P3. B) Prolapso A1, con línea ATT A1-A2. C) Prolapso A2, con línea ATT A1-A2 y A2-A3.



Ao: Aorta  
AI: Aurícula izquierda  
VI: Ventriculo izquierdo

Figura 30: Pseudo-hendidura.

Aparente solución de continuidad en el velo mitral, visible como una línea o defecto en sus superficie ventricular en diástole, semejando una hendidura mitral. La pseudo-hendidura normalmente desaparece un sístole, o inclinando ligeramente el transductor. Este signo aparece con frecuencia en paraesternal eje corto.

A) Prolapso con pseudo-hendidura entre P3-P2. B) Pseudo-hendidura P1-P2. C) Pseudo-hendidura A1-A2.

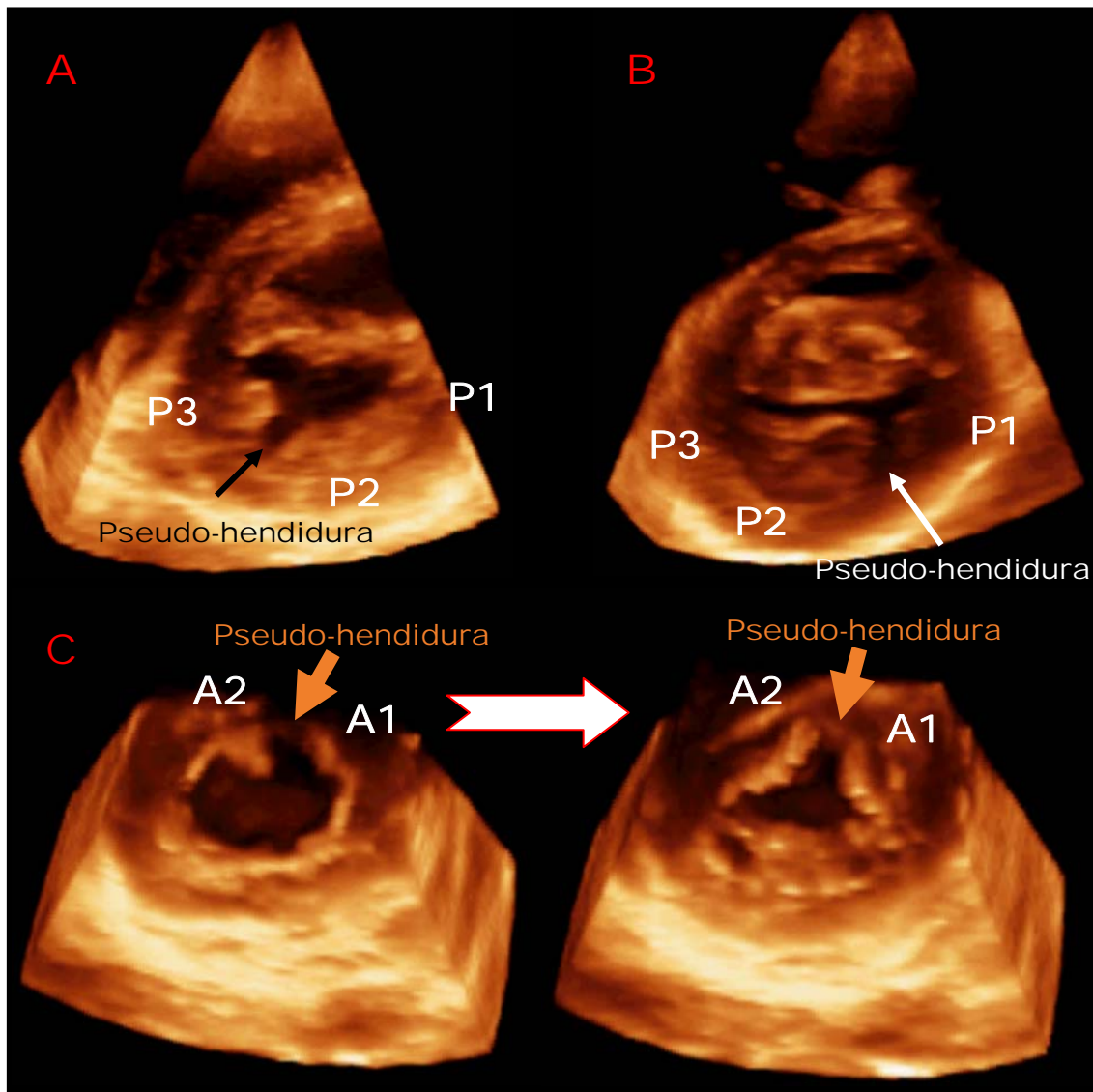


Figura 31: Concavidad ventricular en vista apical de 3 cámaras “modificada”.

En esta vista una válvula mitral normal es claramente convexa hacia el ventrículo izquierdo en sístole. En algunos prolapsos mitrales, sin embargo, esta “convexidad ventricular” se convierte en lo contrario: una imagen de “concavidad ventricular” en sístole.

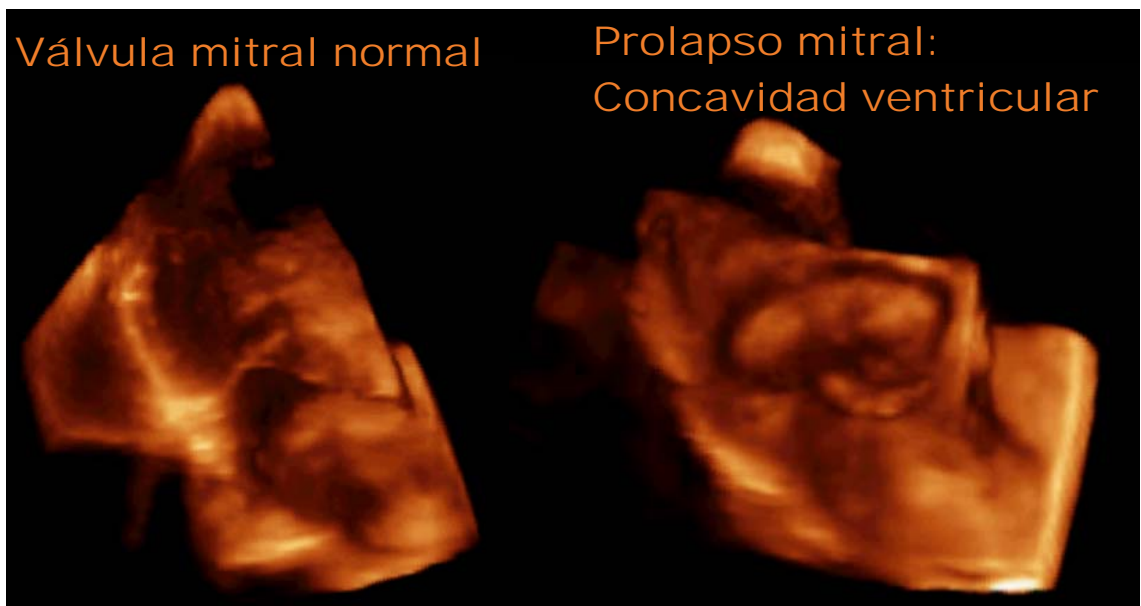
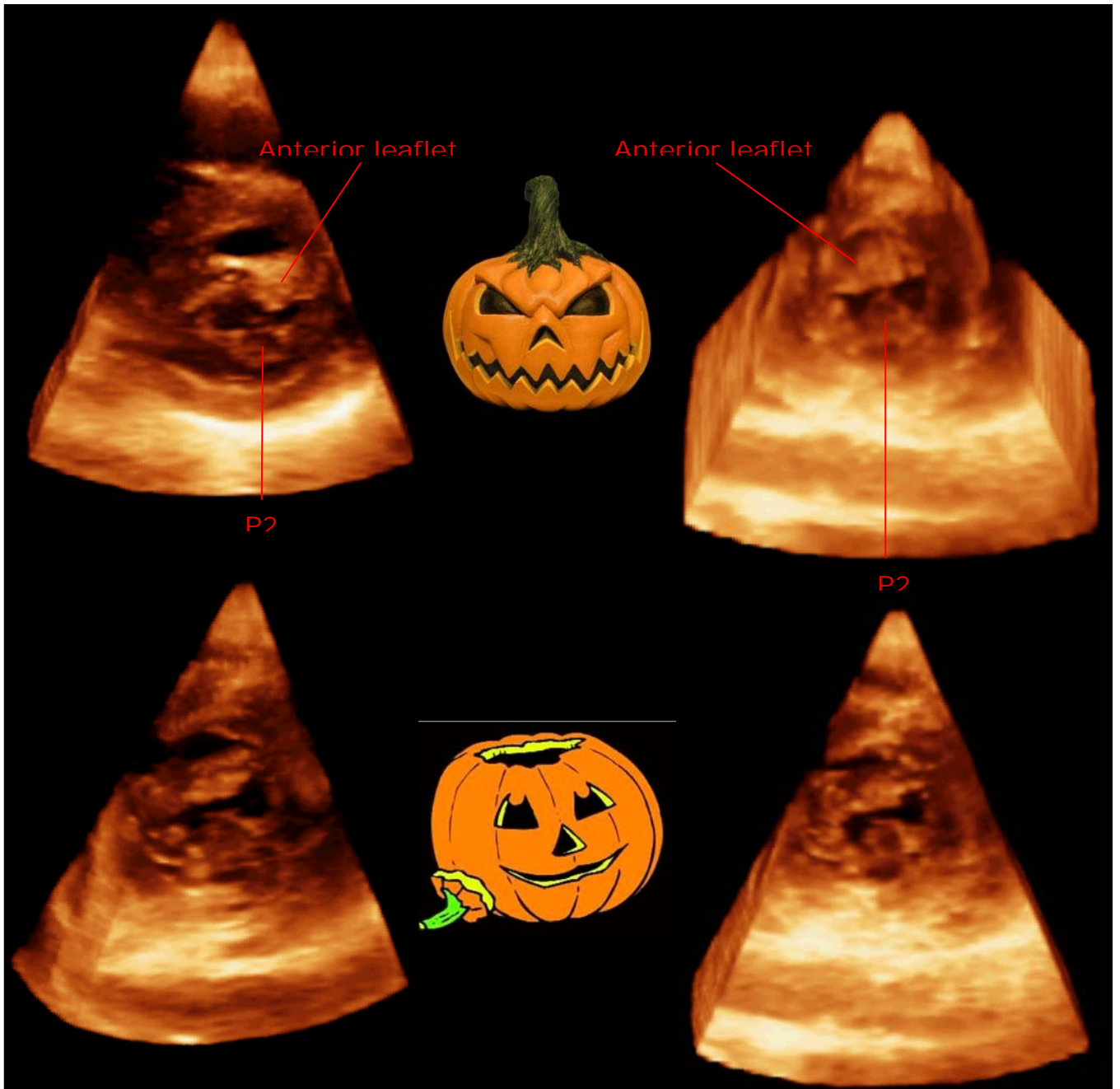


Figura 32: Válvula mitral disfrazada para Halloween.

En prolapsos aislados de P2 la vista paraesternal eje corto de la válvula mitral a veces muestra una curiosa y simpática imagen en diástole, que recuerda al típico “Jack O’Lantern” de las fiestas de Halloween, en la que P2 sería la “nariz” de la calabaza.



Se estudian las siguientes hipótesis:

- Las líneas IAB ó ATT lines corresponden a interfases entre festones que prolapsan y festones que no prolapsan dentro del mismo velo.
- La pseudo-hendidura no es una interfase real entre festones que prolapsan y festones que no, sino el resultado del exceso de tejido en válvulas redundantes, probablemente con extensa degeneración mixoide, las cuales se pliegan en diástole hasta desaparecer parcialmente del sector 3D que barre el transductor del eco.
- La concavidad ventricular se asocia a un punto de coaptación de los velos en el lado auricular del anillo (en plano paraesternal eje largo 2D) y a un patón anatómico de “panprolapso” (prolapso de los 6 festones).
- La válvula mitral disfrazada para Halloween se asocia al patrón anatómico de prolapso aislado de P2.

- **Análisis estadístico.**

El grado de acuerdo entre el 3DTR y el ETE se evaluó mediante el coeficiente kappa. Los resultados se expresan además como sensibilidad (Se), especificidad (Sp), valor predictivo positivo (VP+) y valor predictivo negativo (VP-). El mismo análisis se repitió considerando por separado cada uno de los pasos del protocolo, para evaluar su eficiencia, así como festón a festón.

La asociación entre variables cualitativas (binomiales) se estudió mediante la prueba chi cuadrado de Pearson, o con la prueba exacta de Fisher si la frecuencia esperada era  $<5$  en alguna de las celdas. En caso de asociación estadísticamente significativa, se calculaban además las correspondientes Se, Sp, VP+ y VP-. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba t-student de comparación de medias para muestras independientes. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 13.0 inc. (Chicago, IL, USA).



## Resultados

---

7 pacientes fueron excluidos del estudio, debido a que al realizar el ecocardiograma 2D no reunían criterios estrictos de prolapso mitral (2 casos) o por mala calidad del 3DTR (5 casos), uno de estos últimos después de haber realizado el ETE. Faltan los ETE de 3 pacientes: 2 de ellos porque rechazaron el ETE después de haber realizado el 3DTR, y 1 debido a mala calidad del estudio en un paciente con hernia de hiato). El 3DTR pudo realizarse con calidad suficiente para el análisis en 48 pacientes, si bien no todos los pasos se pudieron completar en todos los pacientes: el PEEC pudo obtenerse en 43, el TRA en 48 y el VC en 46. Estos datos suponen una factibilidad del 97.87% para el ETE y 90.57% para el 3DTR (81.13% para el PEEC, 90.57% para el TRA, 86.79% para el VC).

Por lo tanto, disponemos de 48 paciente para comparar el eco 2D transtorácico con el 3DTR, y 45 pacientes (270 festones, 180 interfases entre festones) para comparar ETE frente a 3DTR (39 de ellos cuentan con PEEC, 45 con TRA y 43 con VC).

### **Estadística descriptiva de la muestra:**

La edad corregida sigue una distribución asimétrica no normal (figura 33), con un recorrido desde 15.5 años a 92.5 años, (media 59.2, mediana 62.5, DT 18.6). De los 55 pacientes incluidos, 35 son varones (63.6%), y 20 son mujeres (36.4%).

### **Patrones anatómicos:**

La figura 34 muestra la proporción con la que cada festón fue encontrado prolapsando en el estudio transesofágico, utilizado como patrón de referencia. Los festones del velo posterior prolapsan con más frecuencia que los del anterior, principalmente P2 (que prolapsa en el 69.57% de la muestra) y P3 (65.22%). Los festones comisurales anteriores son los que prolapsan con menor frecuencia: A1 (26.09%), A3 (32.61%).

El patrón anatómico más frecuente es el complejo (21.7%), seguido por el panprolapso (17.4%), prolapso aislado de P2 (13%), prolapso de todo el velo posterior (10.9%), prolapso parcial posterior P2+P3 (10.9%) y prolapso aislado de A2 (10.9%). Los festones alrededor de la comisura anterolateral (A1 y P1) no se encontraron como prolapsos aislados en ningún paciente de la muestra, ni tampoco se encontró ningún prolapso de todo el velo anterior con integridad del velo posterior (figura 35).



Figura 33: Distribución de la edad de la muestra (años corregidos).

Sobreimpuesta se observa la curva de una teórica distribución normal.

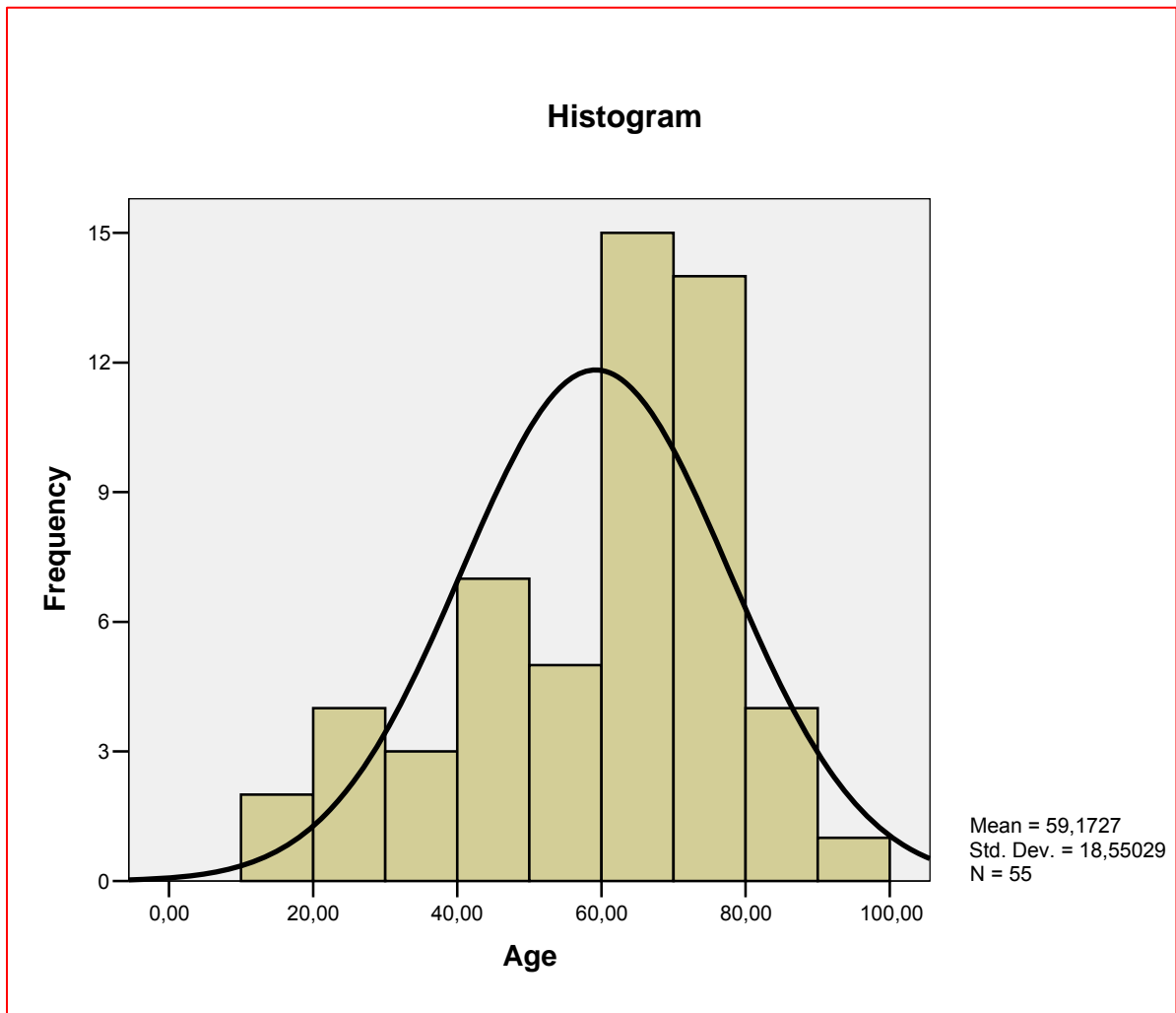
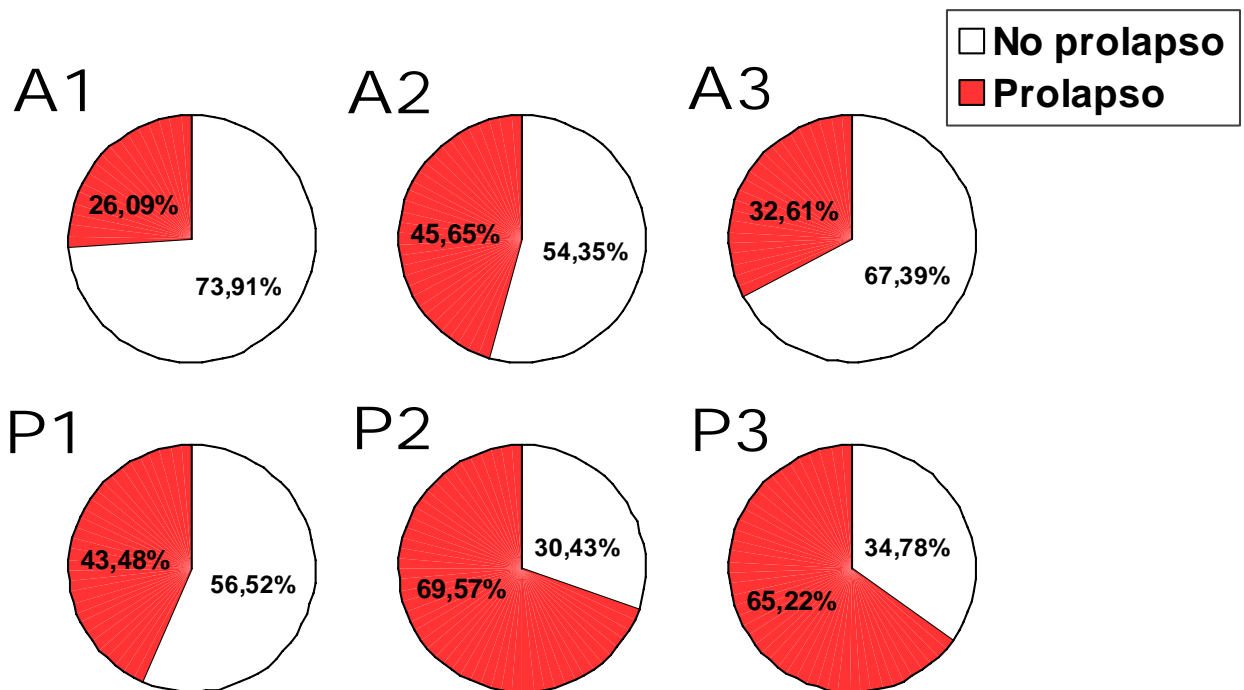


Figura 34: Festones que prolapsan en el estudio transesofágico.

	Prolapso (por ETE)	
	n	%
A1	12	26,1%
A2	21	45,7%
A3	15	32,6%
P1	20	43,5%
P2	32	69,6%
P3	30	65,2%

## Festones que prolapsan por ETE



ETE: Ecocardiograma transesofágico.

Figura 35: Patrones anatómicos de los prolapsos de la muestra.

(Definición de cada patrón en el texto).

	n	%
Prolapso de festón aislado		
<b>A1</b>	0	
<b>A2</b>	5	10,9%
<b>A3</b>	1	2,2%
<b>P1</b>	0	
<b>P2</b>	6	13,0%
<b>P3</b>	3	6,5%
Prolapso de velo completo		
<b>Velo anterior (aislado)</b>	0	
<b>Velo posterior (aislado)</b>	5	10,9%
Prolapso parcial de velo		
<b>Velo anterior</b>		
Prolapso de A2-A3	1	2,2%
Prolapso de A1-A3	1	2,2%
<b>Velo posterior</b>		
Prolapso de P2-P3	5	10,9%
Prolapso de P1-P3	1	2,2%
Panprolapso	8	17,4%
Patrón anatómico complejo	10	21,7%
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>
Afectación comisural		
<b>Comisura anterolateral (A1+P1)</b>	11	23,9%
<b>Comisura inferomedial (A3+P3)</b>	12	26,1%

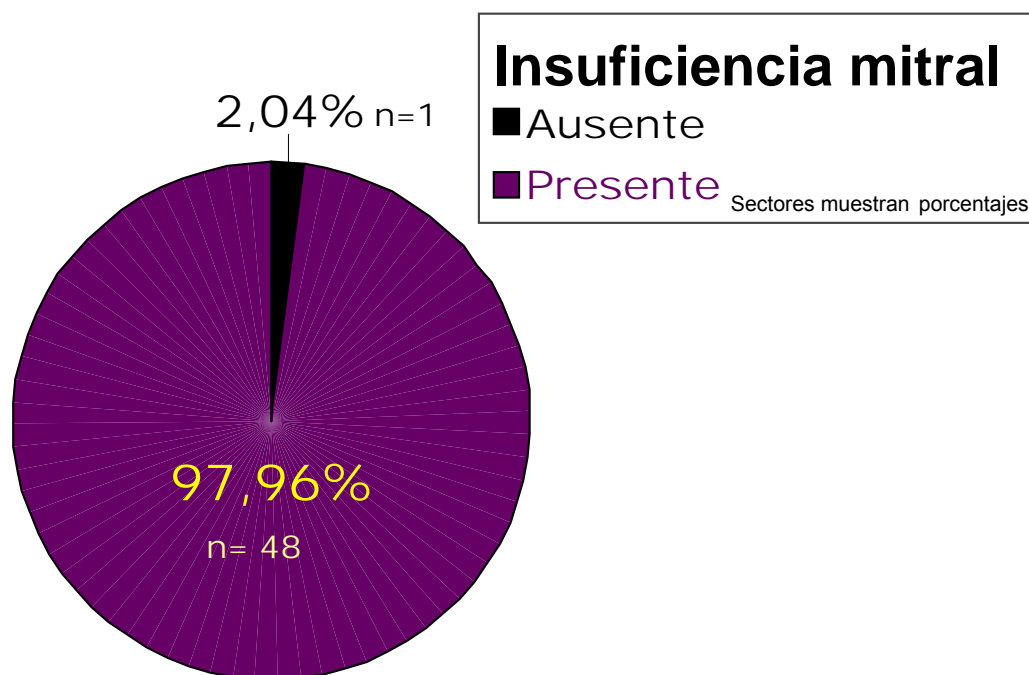
### **Insuficiencia mitral:**

48 pacientes (97.96%) tenían insuficiencia mitral en el Doppler-color del eco 2D (figura 36). En todos ellos pudo realizarse el estudio Doppler-color 3D. 42 de estos pacientes (87.5%) tenían chorros excéntricos en el Doppler-color 3D. 27 pacientes (56.3%) tenían un único chorro excéntrico, 13 pacientes (27.1%) tenían 2 chorros excéntricos, y 2 pacientes (4.2%) tenían múltiples (>2) chorros excéntricos. Uno de estos últimos fue considerado no analizable, debido a la presencia de múltiples chorros de insuficiencia que cambiaban de dirección en cada latido. En 6 pacientes no pudo indentificarse ningún chorro excéntrico; de ellos 4 correspondían a panprolapsos y 1 a un patrón anatómico complejo; en el 6º paciente no disponemos del ETE y por lo tanto no será analizado, pero fue clasificado como panprolapso en el estudio 3D. Por lo tanto, 46 pacientes (276 festones) y 61 chorros excéntricos forman parte del estudio con Doppler-color 3D, de los cuales 38 pacientes (228 festones) y 56 chorros excéntricos quedan disponibles para ser contrastados directamente con el análisis segmentario realizado por ETE.

### **Análisis general de factibilidad, grado de acuerdo y valor diagnóstico:**

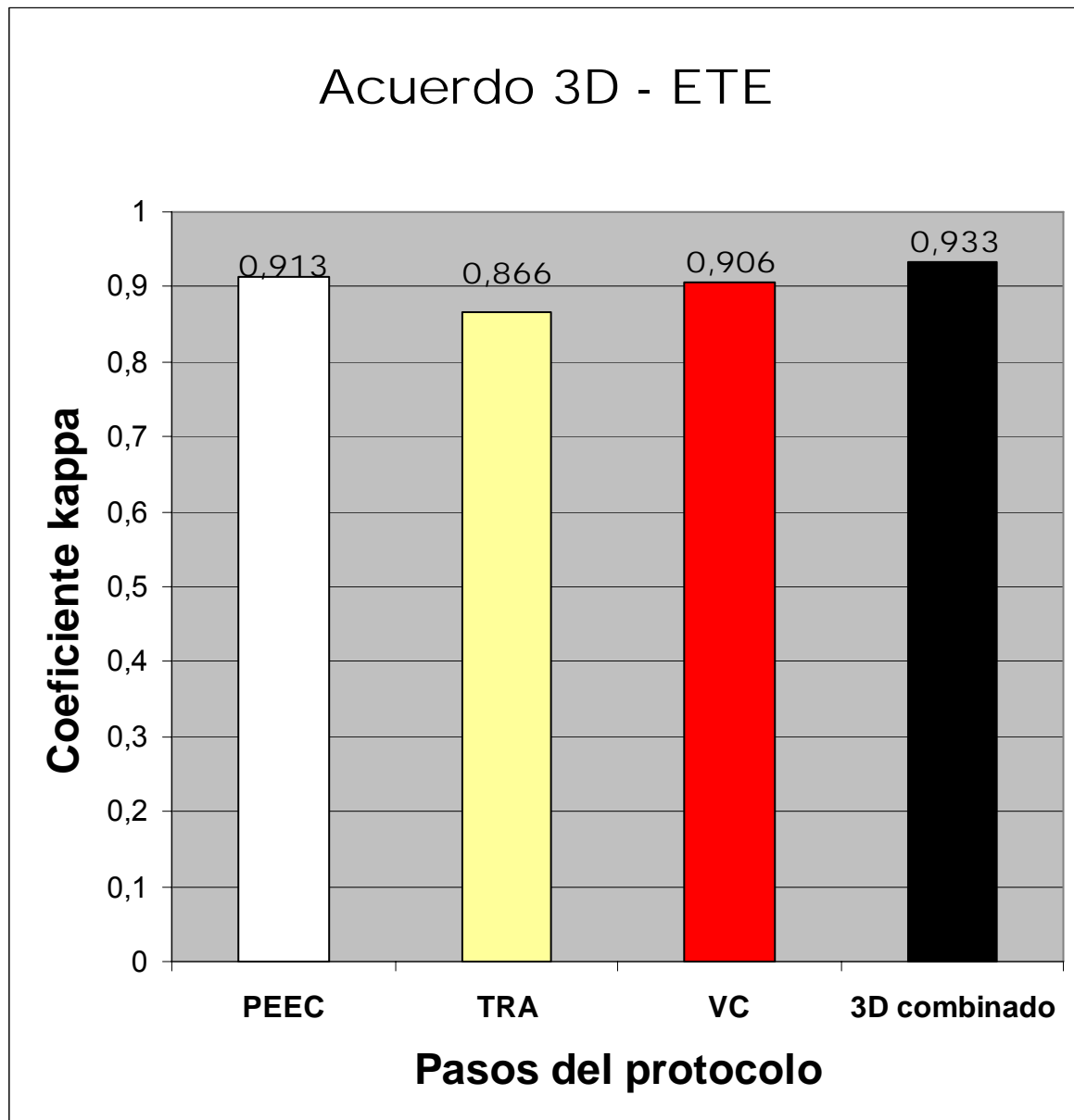
El nivel de acuerdo del protocolo 3D combinado con el ETE fue  $k = 0.933$  ( $p \leq 0.0001$ ), superior a cualquiera de los pasos que lo componen por separado (PEEC,  $k = 0.913$ ; TRA,  $k = 0.866$ ; VC,  $k = 0.906$ ). El PEEC fue el paso menos factible de realizar, pero el más preciso cuando podía realizarse. Por el contrario, el TRA fue el más factible pero el menos preciso (Figura 37). La sensibilidad, especificidad y valores predictivos de cada uno de los 3 pasos y del protocolo combinado se muestran en la figura 38. La combinación de los 3 pasos del protocolo no cambia sustancialmente ni la especificidad ni el valor predictivo positivo, pero mejora mucho la sensibilidad y el valor predictivo negativo de cada paso por separado.

Resultados respecto al total de pacientes con estudio Doppler-color 3D. También se indica la proporción de pacientes según el número de chorros excéntricos identificados en el análisis del Doppler-color 3D. Porcentaje representa la proporción respecto al total de la muestra, porcentaje válido representa la proporción respecto a los pacientes con insuficiencia mitral.



	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
<b>0</b>	6	10,9	<b>12,5</b>
<b>1</b>	27	49,1	<b>56,3</b>
<b>2</b>	13	23,6	<b>27,1</b>
<b>3</b>	1	1,8	<b>2,1</b>
<b>5 (No analizable)</b>	1	1,8	<b>2,1</b>
Total	48	87,3	100,0
Pérdidas Sistema	7	12,7	
Total	55	100,0	

Figura 37: Grado de acuerdo de los diferentes pasos del protocolo 3D transtorácico con ecocardiograma transesofágico bidimensional.

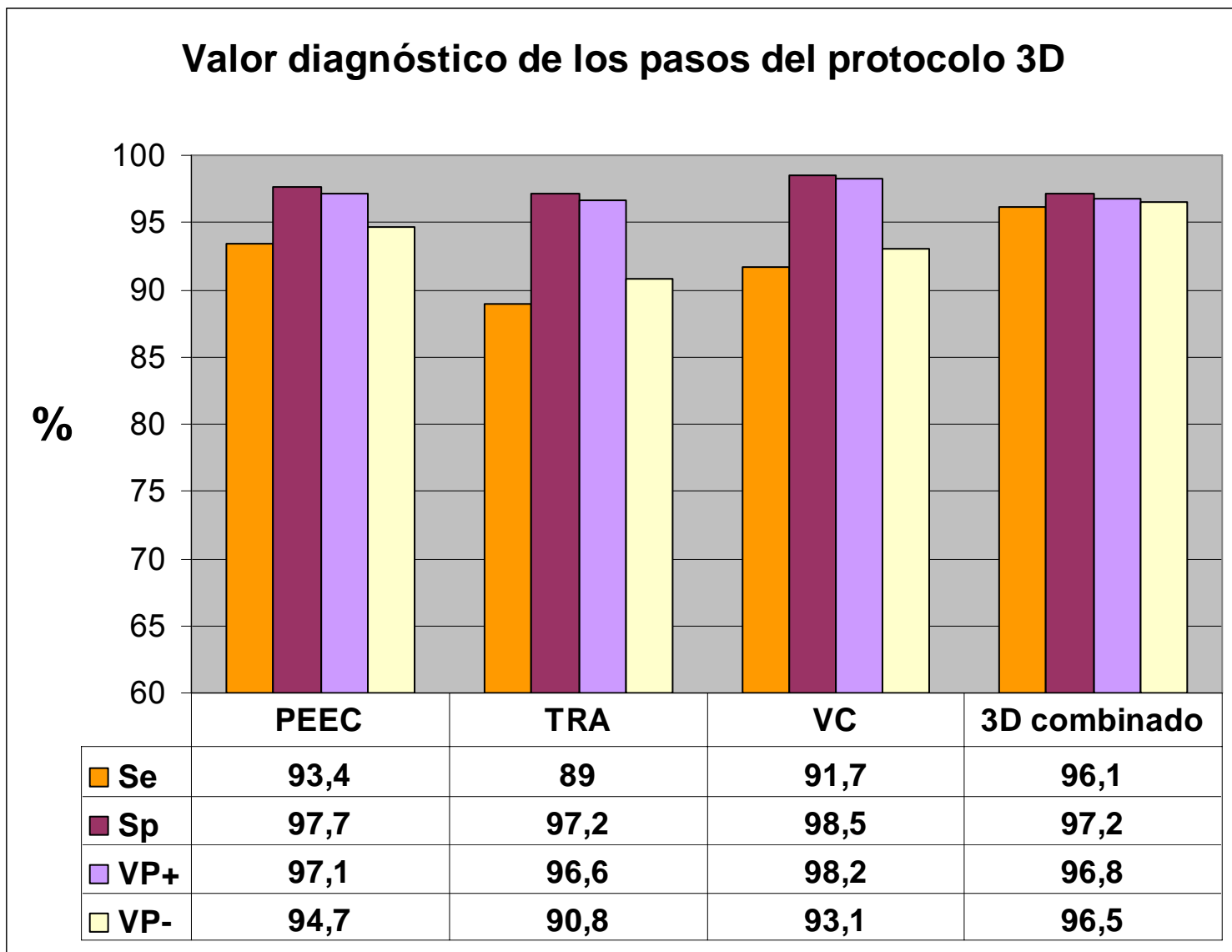


PEEC: Paraesternal eje corto en tiempo real.

TRA: Tiempo real apical.

VC: Volumen completo apical.

Figura 38: Valor diagnóstico general de cada paso del protocolo 3D y de la combinación de ellos.



PEEC: Paraesternal eje corto en tiempo real.

TRA: Tiempo real apical.

VC: Volumen completo apical.

Se: Sensibilidad %.

Sp: Especificidad %.

VP+: Valor predictivo positivo %.

VP-: Valor predictivo negativo %.

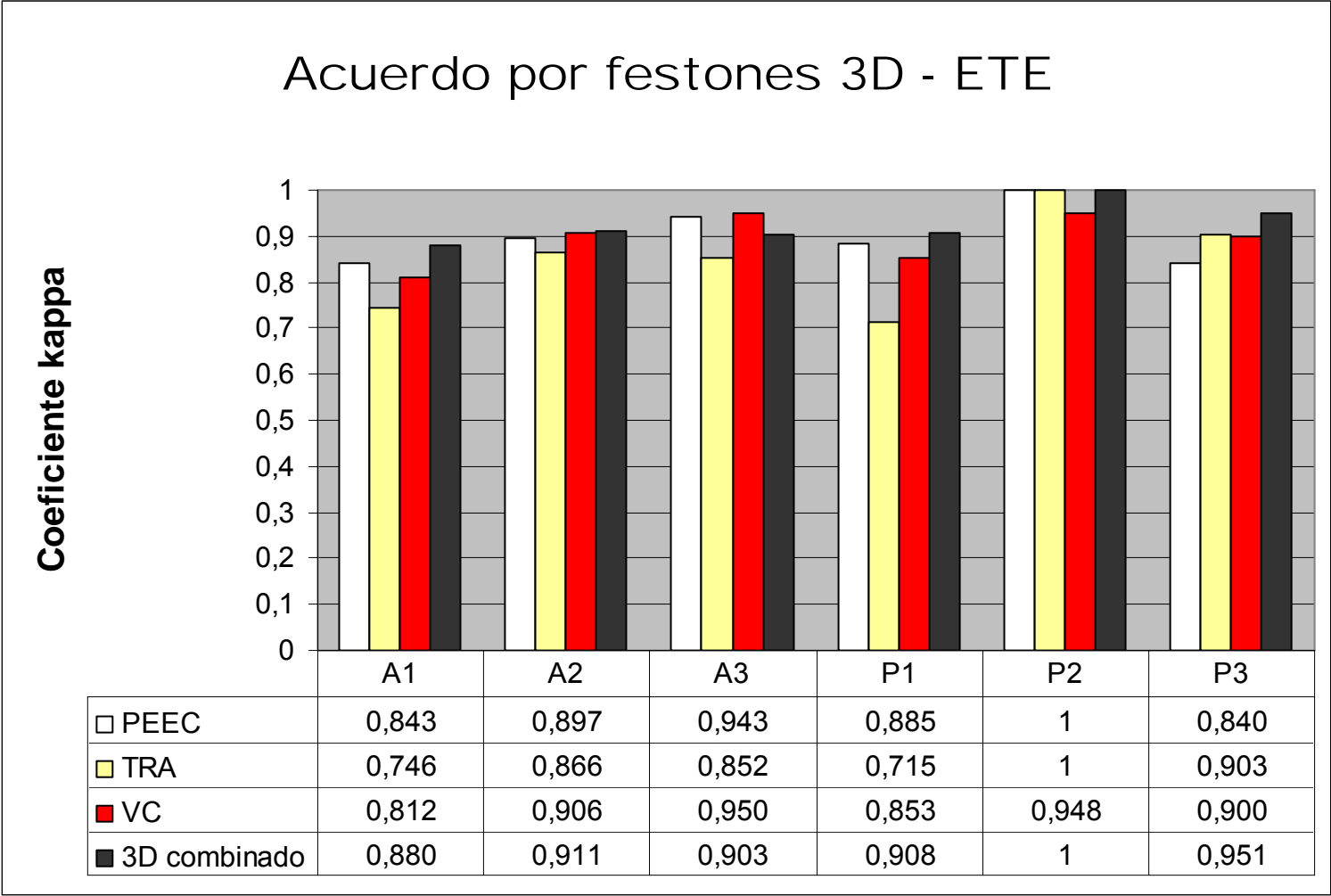


### **Análisis por festones:**

El nivel de acuerdo, la sensibilidad, especificidad, y valores predictivos para cada festón de los distintos pasos y del protocolo combinado se muestran en las figuras 39-43. P2 es clasificado correctamente tanto en cada uno de los pasos por separado como en la combinación de los mismos. Para el diagnóstico del prolapso de A3, se alcanza una sensibilidad=100% en PEEC, VC y en el protocolo combinado, sin embargo la combinación de los 3 pasos empeora la especificidad del método en este festón (96.4% en VC, 93.3% en el protocolo combinado). Para el resto de festones, el nivel de acuerdo, la sensibilidad y el valor predictivo negativo mejoran cuando se emplea el protocolo combinado.

Considerando los resultados del protocolo 3DTR combinado, hay 4 falsos positivos, 3 de ellos alrededor de la comisura inferomedial (2 en A3, 1 en P3); y 5 falsos negativos, 4 de ellos alrededor de la comisura anterolateral (2 en A1, 2 en P1). Esto podría explicar por qué la combinación de los 3 pasos mejora los resultados en todos los festones excepto en A3. Como síntesis de estos hallazgos, podríamos concluir que parece existir una tendencia del método a producir falsos positivos alrededor de la comisura inferomedial, mientras que los falsos negativos tienden a aparecer alrededor de la comisura anterolateral. Expresado en otros términos, habría una zona de alta sensibilidad alrededor de la comisura inferomedial y una zona de alta especificidad alrededor de la comisura anterolateral (Figura 44). Los festones centrales (A2, P2) se beneficiarían de ambas ventajas, obteniendo máxima sensibilidad y especificidad.

Figura 39: Grado de acuerdo de los distintos pasos del protocolo 3D transtorácico con ecocardiografía transesofágico bidimensional: resultados por festones.

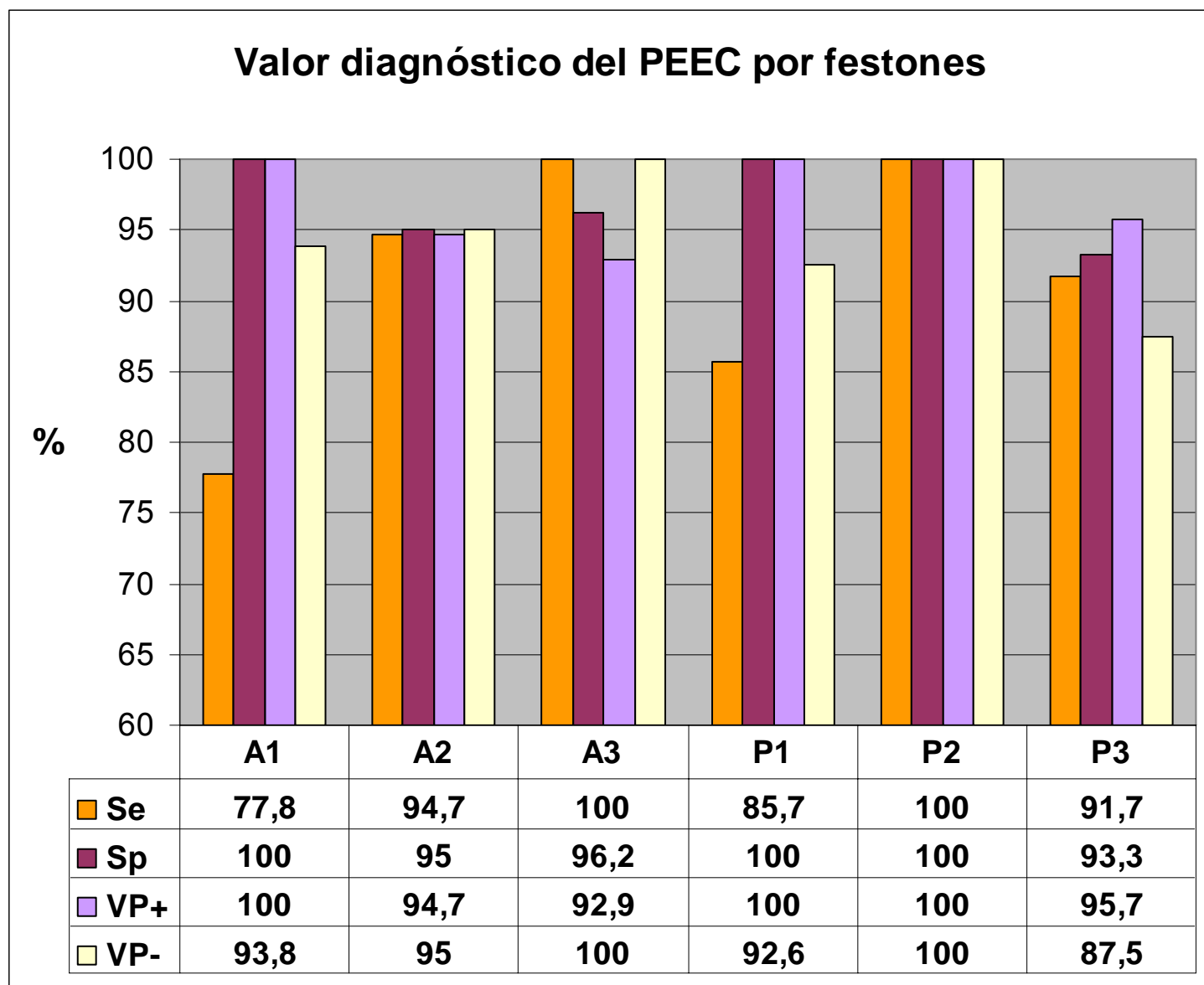


PEEC: Paraesternal eje corto en tiempo real.

TRA: Tiempo real apical.

VC: Volumen completo apical.

Figura 40: Valor diagnóstico del análisis en tiempo real en paraesternal eje-corto (PEEC). Resultados por festones.



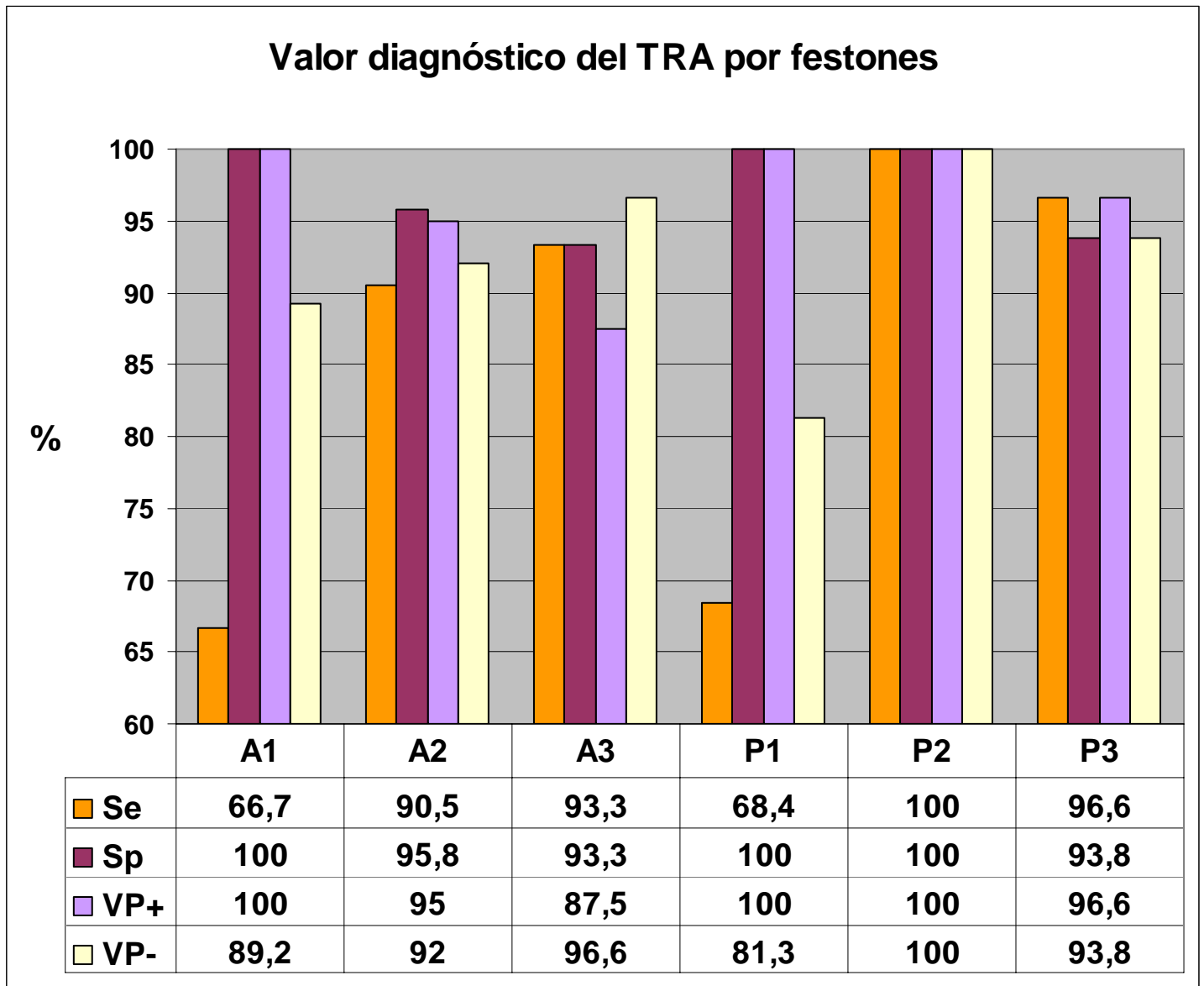
Se: Sensibilidad %.

Sp: Especificidad %.

VP+: Valor predictivo positivo %.

VP-: Valor predictivo negativo %.

Figura 41: Valor diagnóstico del análisis en tiempo real apical (TRA).  
Resultados por festones.



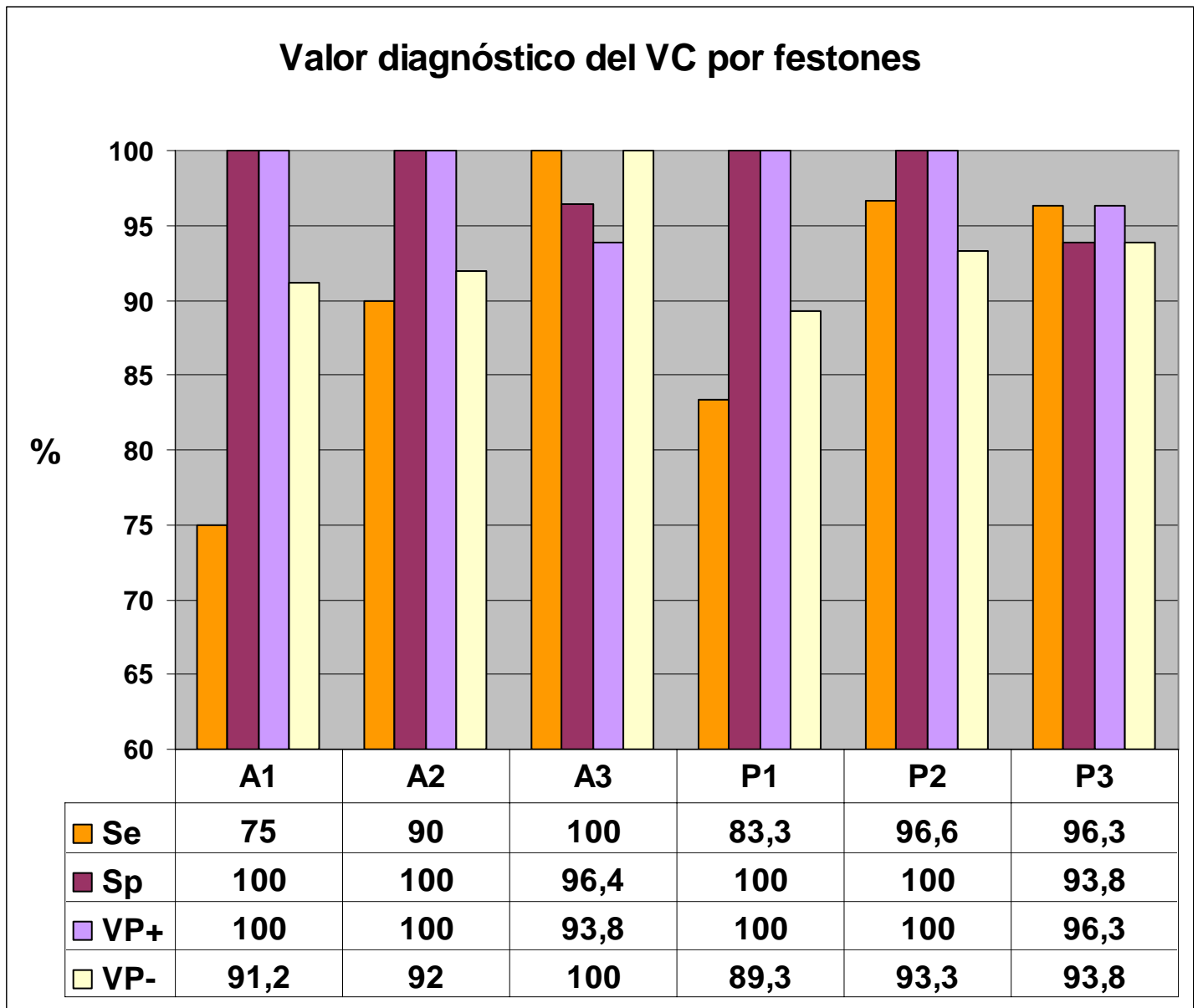
Se: Sensibilidad %.

Sp: Especificidad %.

VP+: Valor predictivo positivo %.

VP-: Valor predictivo negativo %.

Figura 42: Valor diagnóstico del análisis en volumen completo apical (VC). Resultados por festones.



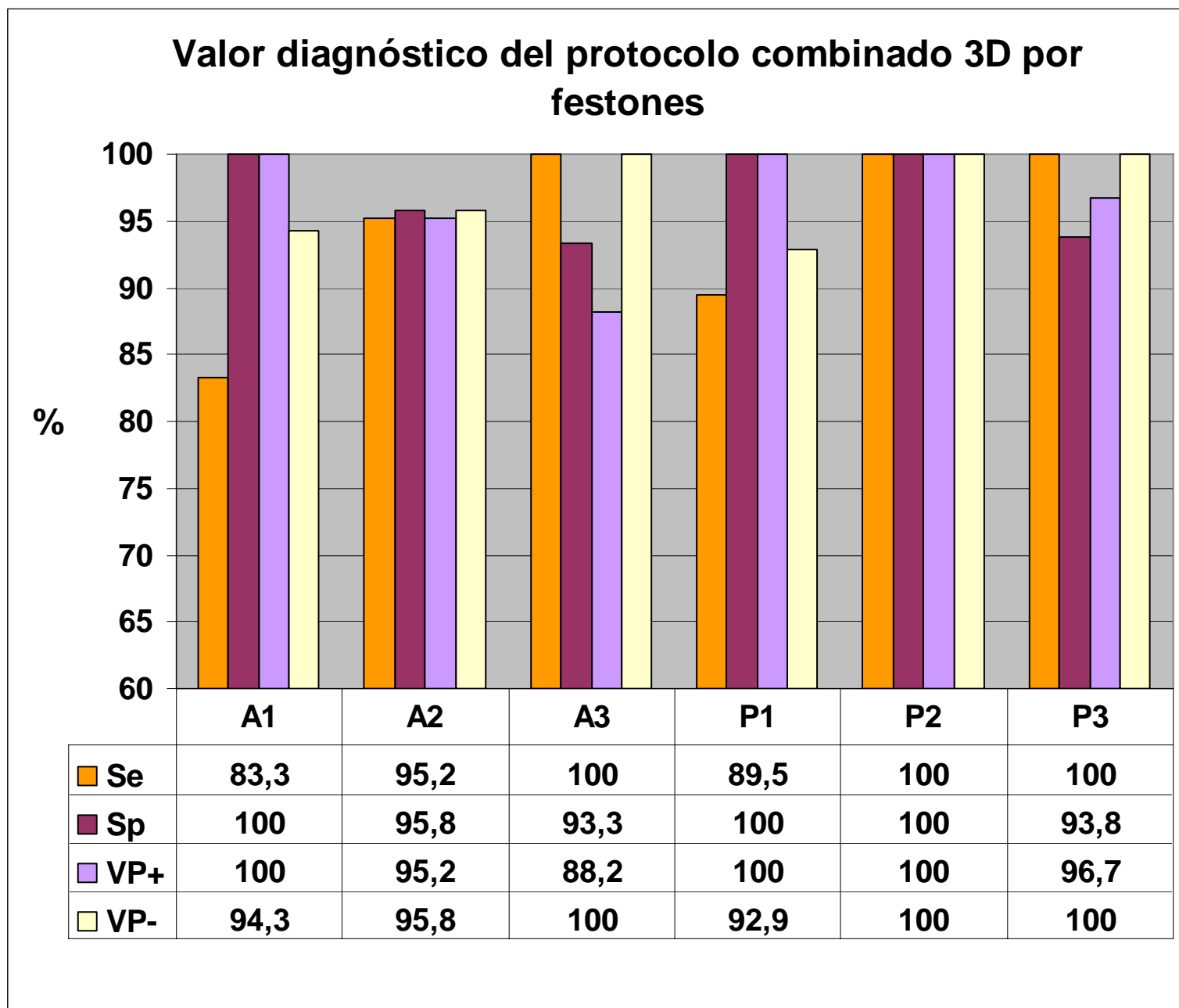
Se: Sensibilidad %.

Sp: Especificidad %.

VP+: Valor predictivo positivo %.

VP-: Valor predictivo negativo %.

Figura 43: Valor diagnóstico del protocolo combinado 3D transtorácico. Resultados por festones.



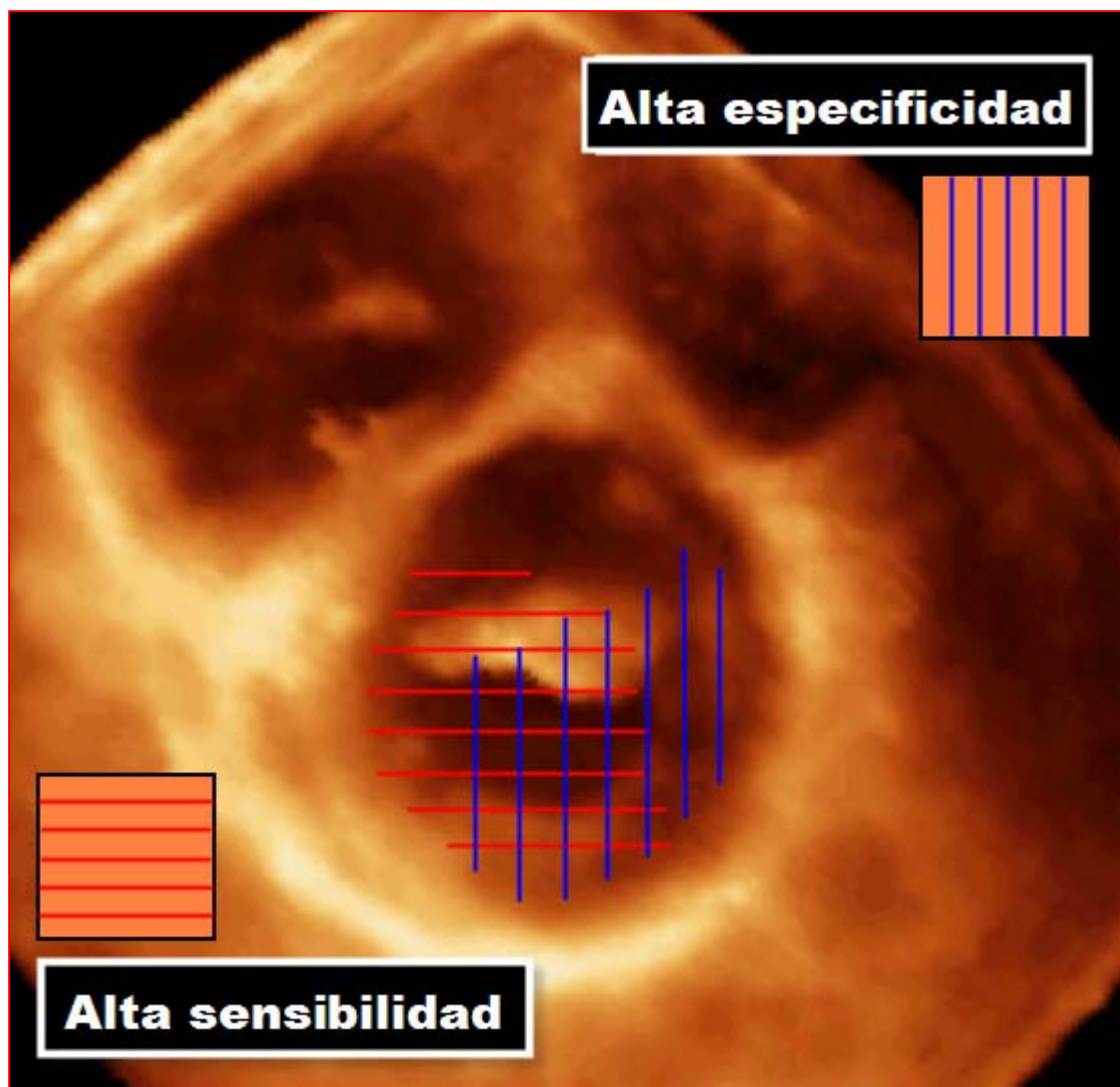
Se: Sensibilidad %.

Sp: Especificidad %.

VP+: Valor predictivo positivo %.

VP-: Valor predictivo negativo %.

Figura 44: Áreas de máxima sensibilidad y especificidad del protocolo combinado 3D.



### **Asociación entre chorros y festones que prolapsan:**

Una asociación estadísticamente significativa se encontró entre un chorro con origen en la línea 1 y el prolapso de los festones A1 ( $p=0.003$ ) y P1 ( $p=0.008$ ); así como entre un chorro con origen en la línea 3 y el prolapso de los festones A3 ( $p=0.002$ ) y P3 ( $p\leq 0.0001$ ), (Figura 45). El origen del chorro excéntrico en la línea 2 se asocia con prolapso de P2 ( $p=0.002$ ), pero no con prolapso de A2 (probablemente debido a que la alta prevalencia del prolapso de P2 en la muestra impide que la asociación con A2 resulte significativa). También encontramos una asociación negativa entre un chorro originado en la línea 2 y prolapso de A3 ( $p=0.036$ ), lo cual quiere decir que la presencia de un chorro excéntrico de regurgitación con origen en la línea 2 se asocia con integridad (no prolapso) de A3.

La combinación del origen con la dirección de los chorros excéntricos añade precisión al análisis (figura 46). El prolapso de A1 se asocia con un chorro originado en la línea 1 dirigido lateralmente, y también con un chorro originado en la línea 1 dirigido inferoseptalmente ( $p=0.021$ ). La prueba chi cuadrado de Pearson muestra asociación entre el festón P1 y un chorro con origen en línea 1 y dirección septal, o con origen en línea 1 y dirección inferoseptal ( $p=0.032$ ); sin embargo en ambos casos la significación se pierde cuando se aplica la prueba exacta de Fisher ( $p=0.094$ ). Un chorro con origen en 2 + dirección anteroseptal se asocia con prolapso de P2 ( $p\leq 0.0001$ ) y con integridad de A2 ( $p=0.027$ ) y A3 ( $p=0.026$ ). Por el contrario, un chorro con origen también en 2, pero con dirección contraria (inferolateral) se asocia con prolapso de A2 ( $p\leq 0.0001$ ) y con integridad de P2 ( $p=0.052$ ) y P1 ( $p=0.036$ ). El prolapso de P3 se asocia con un chorro excéntrico originado en la línea 3 y dirigido anteriormente ( $p\leq 0.0001$ ), mientras que el prolapso de A3 se asocia con origen del chorro en 3 y dirección inferolateral ( $p=0.002$ ) o inferior ( $p=0.051$ ).

### **Asociación entre chorros y patrones anatómicos:**

Al estudiar la asociación de los chorros excéntricos con patrones anatómicos de prolapso (figura 47), tal y como los hemos definido en el apartado “material y método”, encontramos asociación entre un chorro con origen en línea 1 + dirección inferoseptal y prolapso de A1+P1 (comisura anterolateral). Un chorro con origen en línea 2 + dirección anteroseptal se asocia con prolapso aislado de P2 ( $p= 0.004$ ) o prolapso de P2-P3 ( $p=0.012$ ). Por el contrario, un chorro con origen en línea 2 pero con dirección opuesta (inferolateral) se asocia fuertemente con prolapso aislado de A2 ( $p\leq 0.0001$ ). Un chorro excéntrico con origen



Figura 45: Asociación entre el origen de los chorros y el prolapso de los distintos festones.

Significación (p-valor) de la prueba Chi cuadrado de Pearson, buscando asociación entre el origen de los chorros excéntricos de insuficiencia mitral y el prolapso de los diferentes festones (por ecocardiograma transesofágico). En los casos en los que se encontró una asociación estadísticamente significativa ( $p \leq 0.005$ ), si el valor esperado en alguna de las celdas era  $< 5$ , se realizó la prueba exacta de Fisher, y su resultado mostrado en la tabla en lugar del de Pearson.

	Origen en línea 1	Origen en línea 2	Origen en línea 3
Prolapso de A1 (por ETE)	0,003*	0,151	0,778
Prolapso de A2 (por ETE)	0,846	0,198	0,240
Prolapso de A3 (por ETE)	0,545	0,036*	0,002*
Prolapso de P1 (por ETE)	0,008*	0,505	0,796
Prolapso de P2 (por ETE)	0,467	0,002*	0,859
Prolapso de P3 (por ETE)	0,635	0,366	<0,0001*

\* Prueba exacta de Fisher ( $\chi^2$ ).

ETE: Ecocardiograma transesofágico.

Figura 46: Asociación entre el origen+dirección de los chorros y el prolapso de los distintos festones.

Significación (p-valor) de la prueba Chi cuadrado de Pearson, buscando asociación entre todos los posibles chorros excéntricos (clasificados según su origen y dirección) y el prolapso de los diferentes festones (por ecocardiograma transesofágico). En los casos en los que se encontró una asociación estadísticamente significativa ( $p \leq 0.005$ ), si el valor esperado en alguna de las celdas era  $< 5$ , se realizó la prueba exacta de Fisher, y su resultado mostrado en la tabla en lugar del de Pearson.

	A1	A2	A3	P1	P2	P3
Origen 1, dirección septal	0,529	0,267	0,418	0,094*	0,692	0,215
Origen 1, dirección lateral	0,021*	0,692	0,051*	0,565	0,692	0,816
Origen 1, dirección infero-septal	0,021*	0,692	0,418	0,094*	0,692	0,816
Origen 2, dirección septal	0,173	0,267	0,418	0,094*	0,267	0,816
Origen 2, dirección antero-septal	0,540	0,027	0,026*	0,658	<0,0001	0,444
Origen 2, dirección infero-lateral	0,137	<0,0001	0,436	0,036*	0,052*	0,088
Origen 3, dirección anterior	0,392	0,080	0,897	0,363	0,761	<0,0001
Origen 3, dirección inferior	0,173	0,057	0,051*	0,565	0,267	0,215
Origen 3, dirección antero-septal	0,435	0,168	0,315	0,946	0,896	0,124
Origen 3, dirección infero-lateral	0,593	0,564	0,002*	0,151	0,094	0,159

\* Prueba exacta de Fisher ( $\chi^2$ ).

Figure 47: Asociación entre el origen+dirección de los chorros y los distintos patrones anatómicos.

Significación (p-valor) de la prueba Chi cuadrado de Pearson, buscando asociación entre todos los posibles chorros excéntricos (clasificados según su origen y dirección) y los distintos patrones anatómicos de prolapso según el análisis segmentario (por ecocardiograma transesofágico). En los casos en los que se encontró una asociación estadísticamente significativa ( $p \leq 0.005$ ), si el valor esperado en alguna de las celdas era  $< 5$ , se realizó la prueba exacta de Fisher, y su resultado mostrado en la tabla en lugar del de Pearson.

	Prolapso de festón aislado				Todo el velo posterior	Comisuras		Panprolapso	Patrón anatómico complejo	Prolapso parcial de velo			
	P2	P3	A2	A3		Antero lateral	Postero medial			Anterior		Posterior	
										A2- A3	A1- A3	P2- P3	P1- P3
Origen 1, dirección septal	0,529	0,671	0,572	0,811	0,062	0,572	0,529	0,732	0,418	0,811	0,811	0,572	0,053*
Origen 1, dirección lateral	0,529	0,671	0,572	0,811	0,618	0,113	0,173	0,104*	0,418	0,811	0,053*	0,572	0,811
Origen 1, dirección infero-septal	0,529	0,671	0,572	0,811	0,618	0,014*	0,529	0,732	0,051*	0,811	0,811	0,572	0,811
Origen 2, dirección septal	0,529	0,671	0,572	0,811	0,062	0,113	0,529	0,732	0,368	0,811	0,811	0,572	0,811
Origen 2, dirección antero-septal	0,004*	0,104	0,053*	0,362	0,198	0,819	0,132	0,878	0,120	0,362	0,362	0,012*	0,362
Origen 2, dirección infero-lateral	0,137	0,315	<0,0001*	0,572	0,239	0,181	0,545	0,418	0,436	0,069	0,572	0,181	0,572
Origen 3, dirección anterior	0,070	0,173	0,103	0,491	0,402	0,550	0,290	0,565	0,489	0,491	0,491	0,027*	0,136
Origen 3, dirección inferior	0,529	0,671	0,572	0,811	0,618	0,113	0,021*	0,104*	0,368	0,811	0,811	0,572	0,811
Origen 3, dirección antero-septal	0,435	0,089	0,482	0,767	0,180	0,482	0,435	0,671	0,315	0,767	0,767	0,281	0,767
Origen 3, dirección infero-lateral	0,360	0,536	0,410	0,105*	0,468	0,410	0,593	0,618	0,948	0,105*	0,105*	0,410	0,728

\* Prueba exacta de Fisher ( $\chi^2$ ).

en 3 y dirección anterior se asocia con prolapso parcial del velo posterior P2-P3 ( $p=0.027$ ), mientras que si el origen es en 3 pero la dirección es opuesta (inferior) entonces se asocia con prolapso de la comisura posteromedial A3-P3 ( $p=0.021$ ).

### **Valor diagnóstico del Doppler color tridimensional en tiempo real:**

Considerando todas las asociaciones estadísticas encontradas en el análisis 3D de los chorros excéntricos, y a modo de resumen de los hallazgos, podemos concluir lo siguiente:

- 1) La presencia de un chorro excéntrico con origen en la línea 2 y dirección anteroseptal (figura 48) es poco sensible pero muy específico de la afectación del festón P2 ( $Se=70.8\%$ ,  $Sp=100\%$ ,  $VP+=100\%$ ,  $VP-=66.7\%$ ). Su presencia es también bastante específica de la integridad (no prolapso) de los festones A2 ( $Se=58.3\%$ ,  $Sp=78.6\%$ ,  $VP+=82.4\%$ ,  $VP-=52.4\%$ ) y A3 ( $Se=55.2\%$ ,  $Sp=88.9\%$ ,  $VP+=94.1\%$ ,  $VP-=38.1\%$ ), de modo que permite descartar la afectación de estos festones con un alto valor predictivo. Este chorro también es muy sensible, aunque poco específico, para el diagnóstico de prolapso aislado de P2 ( $Se=100\%$ ,  $Sp=65.6\%$ ,  $VP+=35.3\%$ ,  $VP-=100\%$ ) y para el diagnóstico de prolapso parcial del velo posterior P2-P3 ( $Se=100\%$ ,  $Sp=63.6\%$ ,  $VP+=29.4\%$ ,  $VP-=100\%$ ), de modo que su ausencia permite descartar estos patrones anatómicos.
- 2) La presencia de un chorro excéntrico con origen en la línea 2 y dirección inferolateral (figura 48) es poco sensible pero muy específico de la afectación del festón A2 ( $Se=64.3\%$ ,  $Sp=100\%$ ,  $VP+=100\%$ ,  $VP-=82.8\%$ ). Su presencia es también bastante específica de la integridad (no prolapso) del festón P1 ( $Se=34.6\%$ ,  $Sp=100\%$ ,  $VP+=100\%$ ,  $VP-=41.4\%$ ) y en menor medida, de la integridad del festón P2 ( $Se=42.9\%$ ,  $Sp=87.5\%$ ,  $VP+=72.4\%$ ,  $VP-=52.4\%$ ), permitiendo descartar la afectación de estos festones con un alto valor predictivo. Este chorro es también muy sensible y bastante específico para el diagnóstico de prolapso aislado de A2, de modo que su ausencia permite descartar este patrón anatómico ( $Se=100\%$ ,  $Sp=87.9\%$ ,  $VP+=55.6\%$ ,  $VP-=100\%$ ).
- 3) La presencia de un chorro excéntrico con origen en la línea 1 y dirección lateral (figura 49) tiene muy escasa sensibilidad ( $33.3\%$ ) pero muy alta especificidad ( $100\%$ ) para diagnosticar la afectación del festón A1 ( $VP+=100\%$ ,  $VP-=88.9\%$ ).
- 4) La presencia de un chorro excéntrico con origen en la línea 1 y dirección inferoseptal (figura 49) tiene escasa sensibilidad ( $40\%$ ) pero muy alta especificidad ( $100\%$ ) para

diagnosticar la afectación de la comisura anterolateral (festones A1+P1), (VP+= 100%, VP-=91.7%).

- 5) Un chorro excéntrico con origen en la línea 3 y dirección anterior (figura 50) es poco sensible, pero altamente específico de prolapso del festón P3 (Se=64.3%, Sp=100%, VP+=100%, VP-=82.8%). Su ausencia permite descartar el patrón anatómico “prolapso parcial del velo posterior P2-P3” con un valor predictivo negativo = 96.2%.
- 6) Un chorro excéntrico con origen en la línea 3 y dirección inferolateral (figura 50) es poco sensible pero altamente específico de prolapso del festón A3 (Se=44.4%, Sp=100%, VP+=100%, VP-=85.3%).
- 7) Un chorro excéntrico con origen en la línea 3 y dirección inferior (figura 50) es poco sensible pero altamente específico de la afectación de la comisura posteromedial (festones A3+P3). (Se=33.3%, Sp=100%, VP+=100%, VP-=88.9%).

Figura 48: Valor diagnóstico de los chorros excéntricos con origen en la línea 2 para el análisis segmentario en el prolapso mitral.

Se: Sensibilidad (%). Sp: Especificidad (%). VP+: Valor predictivo positivo (%). VP-: Valor predictivo negativo (%).



### Patrones anatómicos

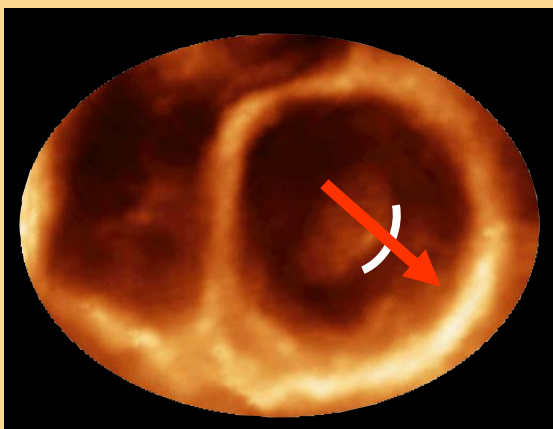
#### P2 aislado

Se=100	Sp=65.6
VP+=35.3	VP-=100

#### P2-P3

Se=100	Sp=63.6
VP+=29.4	VP-=100

Prolapso		No prolapso			
P2		A2		A3	
Se=70.8	Sp=100	Se= 58.3	Sp= 78.6	Se= 55.2	Sp= 88.9
VP+=100	VP-=66.7	VP+= 82.4	VP-= 52.4	VP+= 94.1	VP-= 38.1



### Patrones anatómicos

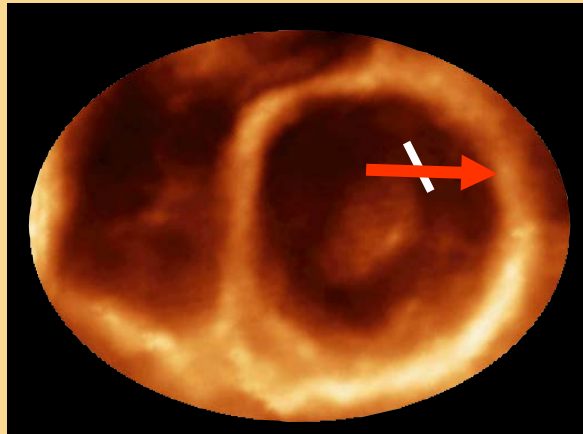
#### A2 aislado

Se=100	Sp=87.9
VP+=55.6	VP-=100

Prolapso		No prolapso			
A2		P2		P1	
Se=64.3	Sp=100	Se= 42.9	Sp= 87.5	Se= 34.6	Sp= 100
VP+=100	VP-=82.8	VP+= 72.4	VP-= 52.4	VP+= 100	VP-= 41.4

Figure 49: Valor diagnóstico de los chorros excéntricos con origen en la línea 1 para el análisis segmentario en el prolapso mitral.

Se: Sensibilidad (%). Sp: Especificidad (%). VP+: Valor predictivo positivo (%). VP-: Valor predictivo negativo (%).



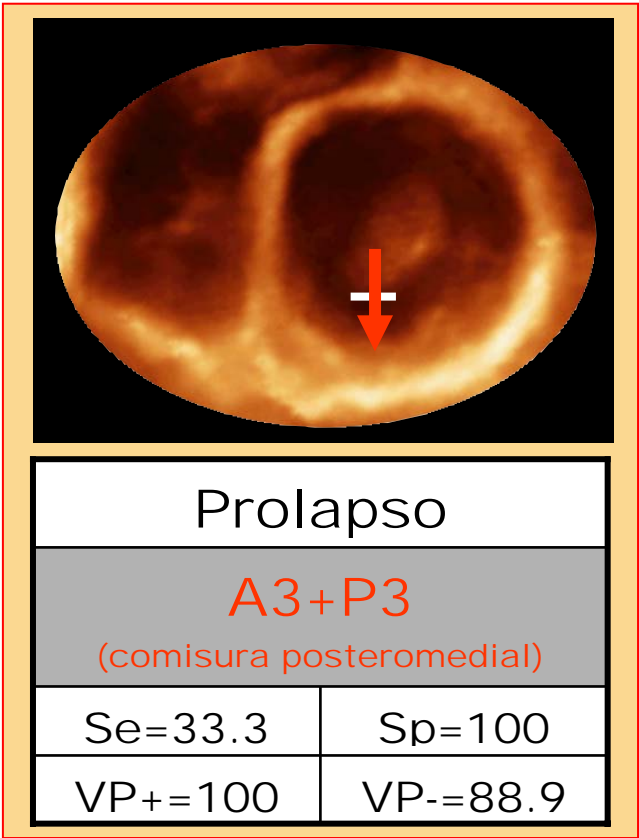
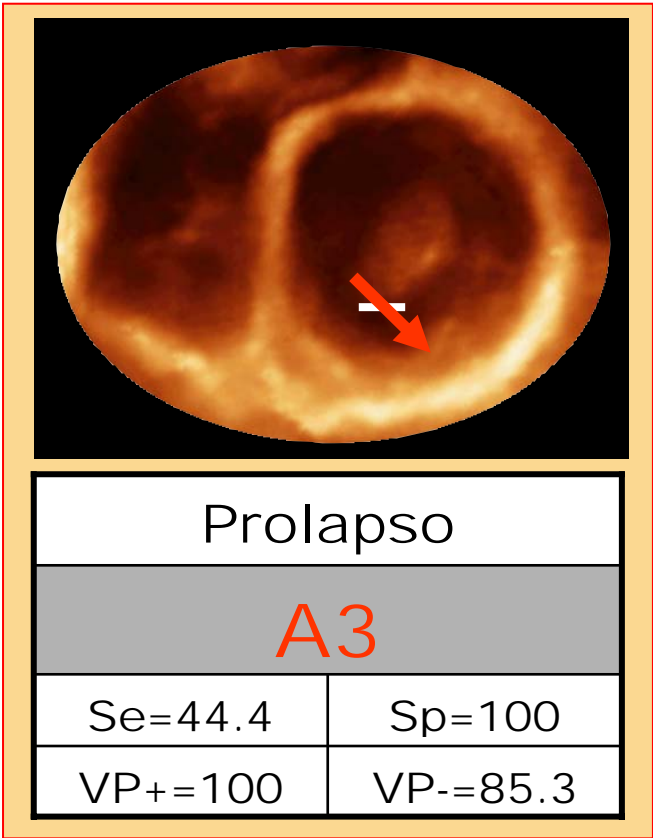
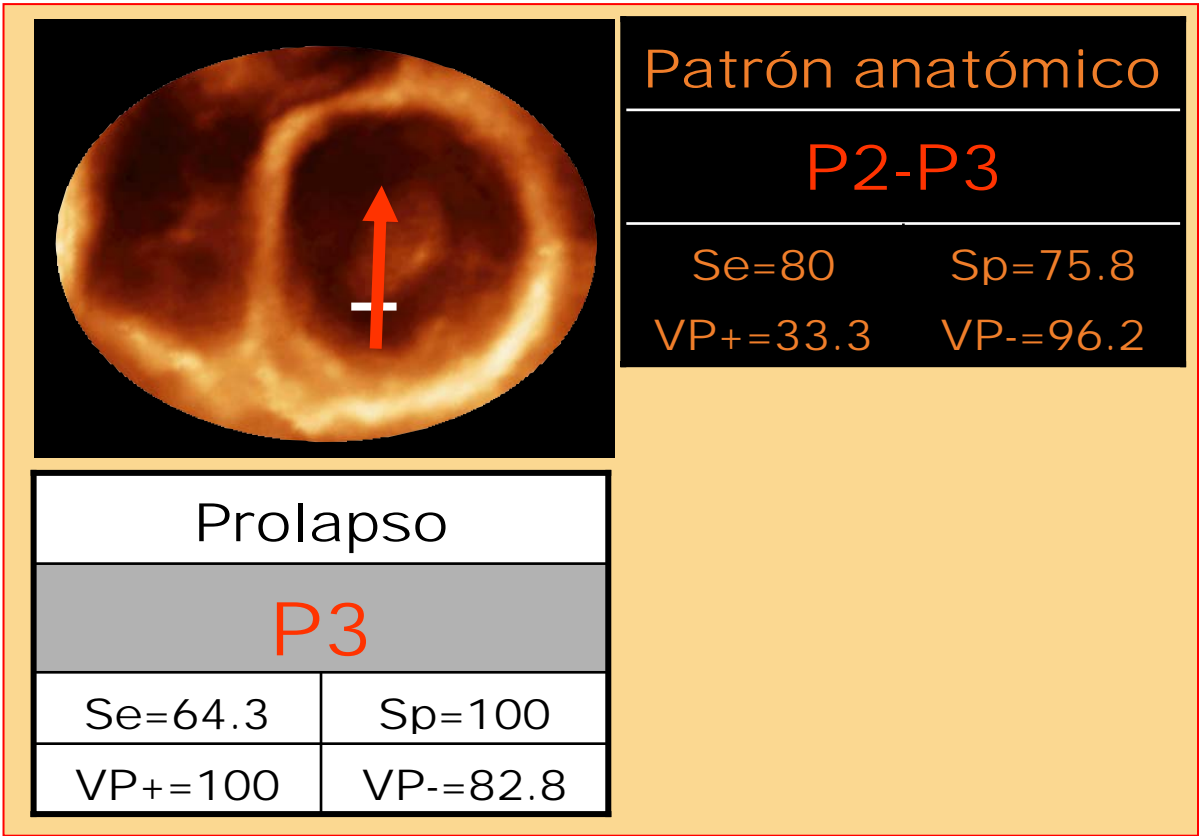
Prolapso	
A1	
Se=33.3	Sp=100
VP+=100	VP-=88.9



Prolapso	
A1+P1 (comisura anterolateral)	
Se=40	Sp=100
VP+=100	VP-=91.7

Figure 50: Valor diagnóstico de los chorros excéntricos con origen en la línea 3 para el análisis segmentario en el prolapso mitral.

Se: Sensibilidad (%). Sp: Especificidad (%). VP+: Valor predictivo positivo (%). VP-: Valor predictivo negativo (%).



**Líneas IAB (ATT lines):**

Un total de 37 líneas IAB (ó ATT lines) se encontraron en la muestra:

- 8 líneas A1-A2.
- 9 líneas A2-A3
- 7 líneas P1-P2
- 13 líneas P3-P3

La asociación de cada una de estas líneas con la correspondiente interfase real (es decir, con una frontera real entre festón prolapsante y no prolapsante) dentro del mismo velo es en cada caso estadísticamente significativa (figura 51). En general, las líneas IAB ó ATT tienen poca sensibilidad para la detección de una interfase real (la más alta 83.33% para P2-P3; la más baja 37.50% para P1-P2), pero tienen mucha especificidad (la más alta 100% para A1-A2; la más baja 90.91% para P2-P3). Los valores predictivos positivo y negativo son aceptables, aunque varían considerablemente dependiendo de la localización de la línea y la interfase (figura 51).

**Pseudo-hendidura:**

Un total de 15 pseudo-hendiduras se encontraron en la muestra:

- 2 pseudo-hendiduras A1-A2.
- 3 pseudo-hendiduras A2-A3
- 3 pseudo-hendiduras P1-P2
- 7 pseudo-hendiduras P3-P3

Ninguna pseudo-hendidura, en ninguna localización, mostró asociación estadísticamente significativa ni con la presencia de una interfase real dentro del mismo velo, ni con ningún patrón anatómico concreto (prueba exacta de Fisher  $>0.05$ ). Sin embargo, los 11 pacientes en los que se identificó algún pseudo-cleft en alguna localización tendían a presentar mayor afectación de las comisuras (figura 52), bien de la anterolateral ( $p=0.048$ ) o de la posteromedial (0.013). En estos pacientes la prevalencia del patrón anatómico “panprolapso” era ligeramente superior a la esperada, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ( $p=0.059$ ). Estos pacientes eran más jóvenes que los que nos presentaban pseudo-hendiduras (46.05 vs. 63.79 años,  $p=0.005$ ; IC 95% de la diferencia 5.76 – 29.73 años), tenían mayor grosor de los velos mitrales (5.98mm vs. 4.67mm;  $p=0.020$ ; IC 95% de la diferencia 0.22 – 2.38mm), velos mitrales más largos (25.44mm vs. 21.63mm;  $p=0.041$ ; IC 95% CI de la



Figure 51: Líneas IAB (ó ATT lines).

Asociación con interfase real entre festones; sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

		<b>n</b>	<b>p-valor *</b>	<b>Se</b>	<b>Sp</b>	<b>VP+ %</b>	<b>VP- %</b>
<b>ATT lines</b>	<b>A1-A2</b>	8	< 0.0001	53.33	100	100	81.08
	<b>A2-A3</b>	9	< 0.0001	66.67	96.97	88.89	88.89
	<b>P1-P2</b>	7	0.005	37.50	96.55	85.71	73.68
	<b>P2-P3</b>	13	< 0.0001	83.33	90.91	76.92	93.75

Se: Sensibilidad.

Sp: Especificidad.

VP+: Valor predictivo positivo.

VP-: Valor predictivo negativo.

\* Prueba exacta de Fisher ( $\chi^2$ )

Figure 52: Pseudo-hendidura

Diferencias en varios parámetros entre los pacientes que presentaron pseudo-hendiduras en alguna localización y los que no.

	<b>Pseudo-hendidura</b>		<b>p-valor</b>	<b>IC 95% diferencia</b>	
	<b>No</b>	<b>Sí</b>		<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>
Afectación comisura anterolateral	17.14 %	50.00 %	0.048		
Afectación comisura posteromedial	17.14 %	60.00 %	0.013		
Patrón anatómico “panprolapso”	11.43 %	40.00 %	0.059		
Edad	63.79	46.05	0.005	5.76	29.73
Anchura anillo mitral (cm)	3.44	3.83	0.047	0.006	0.787
Longitud VI (cm)	7.71	7.41	0.375	-0.382	0.981
Anchura anillo mitral / longitud VI	0.45	0.52	0.012	0.018	0.128
Grosor velos (mm)	4.67	5.98	0.020	0.224	2.383
Longitud velos (cm)	2.16	2.54	0.041	0.018	0.745

VI: Ventrículo izquierdo.

diferencia 0.18 – 7.45mm), anillo mitral más ancho (3.83cm vs. 3.44cm;  $p=0.047$ ; IC 95% de la diferencia 0.01 – 0.79cm), y mayor razón del cociente anchura del anillo mitral / longitud de ventrículo izquierdo (0.52 vs. 0.45;  $p=0.012$ ; IC 95% de la diferencia 0.02 – 0.13).

### **Concavidad ventricular:**

13 pacientes presentaban “concavidad ventricular” en la vista apical de 3 cámaras “modificada”. Este signo se asoció al patrón anatómico “panprolapso” ( $p<0.0001$ ), y por tanto a la afectación de ambas comisuras ( $p<0.0001$ ). La figura 53 muestra la Se, Sp y valores predictivos de este signo para el diagnóstico de estos patrones anatómicos, los cuales podrían resumirse como alta sensibilidad y especificidad, con bajo valor predictivo positivo pero alto valor predictivo negativo. Cabría destacar que la ausencia de este signo permite descartar el patrón anatómico “panprolapso”.

La concavidad ventricular se asocia también a un punto de coaptación de los velos mitrales en el lado auricular del anillo (medido en eco 2D, plano paraesternal eje largo);  $p<0.0001$ ; Se=66.67%, Sp=93.33%, VP+=85.71%, VP-=82.35% (Figura 54). Los pacientes con concavidad ventricular son más jóvenes que el resto de la muestra (47.29 vs. 64.11;  $p=0.004$ ; IC 95% de la diferencia: 5.82 – 27.84), tienen velos más gruesos (6.00mm vs. 4.51mm;  $p=0.004$ ; IC 95% CI de la diferencia 0.51 – 2.47mm), velos más largos (26.18mm vs. 20.71mm;  $p=0.001$ ; IC 95% de la diferencia 2.42 – 8.54mm), anillo mitral más ancho (3.95cm vs. 3.32cm;  $p=0.0004$ ; IC 95% CI de la diferencia 0.31 – 0.94 cm) y mayor razón del cociente anchura del anillo mitral / longitud de ventrículo izquierdo (0.54 vs. 0.43;  $p=0.0001$ ; IC 95% de la diferencia 0.07 – 0.15).

### **Válvula mitral disfrazada para Halloween:**

4 de los 6 pacientes con prolapso aislado de P2 mostraban una válvula mitral “disfrazada para Halloween” en la vista paraesternal eje corto en el 3DTR. La prueba exacta de Fisher demuestra asociación estadísticamente significativa entre este signo y el patrón anatómico de prolapso aislado de P2 ( $p=0.0001$ ); Se=66.67%, Sp=100%, VP+=100%, VP-=95.12%. No se encontró asociación, sin embargo, entre este signo y el prolapso de P2 en el análisis segmentario. Por lo tanto, este es un signo poco sensible pero altamente específico para el diagnóstico del patrón anatómico prolapso aislado de P2, de modo que su presencia permite asegurar su diagnóstico.

Figure 53: Concavidad ventricular.

Asociación con los patrones anatómicos de panprolapso y afectación comisural; sensibilidad, especificidad y valores predictivos para el diagnóstico de estos patrones anatómicos.

	p-value *	Se %	Sp %	VP+ %	VP- %
<b>Panprolapso</b>	<0.0001	100	86.49	61.54	100
<b>Comisura anterolateral</b>	<0.0001	81.82	88.24	69.23	93.75
<b>Comisura posteromedial</b>	<0.0001	83.33	90.91	76.92	93.75

Se: Sensibilidad.

Sp: Especificidad.

VP+: Valor predictivo positivo.

VP-: Valor predictivo negativo.

\* Prueba exacta de Fisher ( $\chi^2$ )

Figure 54: Concavidad ventricular.

Diferencias en varios parámetros entre los pacientes que presentaron concavidad ventricular en la vista apical de 3 cámaras modificada y los que no.

	Concavidad ventricular		p-valor	IC 95% diferencia	
	No	Sí		Inferior	Superior
Afectación comisura anterolateral	6.25 %	69.23 %	<0.0001		
Afectación comisura posteromedial	6.25 %	76.92 %	<0.0001		
Patrón anatómico “panprolapso”	0 %	38.46 %	<0.0001		
Punto de coaptación auricular	17.65 %	85.71 %	<0.0001		
Edad	64.11	47.29	0.004	5.82	27.84
Anchura anillo mitral (cm)	3.318	3.945	0.0004	0.314	0.942
Longitud VI (cm)	7.776	7.364	0.197	-0.228	1.053
Anchura anillo mitral / longitud VI	0.430	0.537	<0.0001	0.066	0.148
Grosor velos (mm)	4.505	5.996	0.004	0.513	2.470
Longitud velos (cm)	2.071	2.618	0.001	0.242	0.854

VI: Ventrículo izquierdo.

## Discusión

---

### **Muestra del estudio:**

Nuestro estudio se ha realizado sobre una muestra no sesgada de pacientes consecutivos remitidos al laboratorio de ecocardiografía por prolapso mitral o sospecha del mismo. La población de referencia a la que pretende extrapolar sus conclusiones es, por lo tanto, todos aquellos prolapsos mitrales remitidos para ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO. En esto radica una de sus peculiaridades: la mayoría de estudios de validación del análisis segmentario con ETE (102;234;236;238-241), o incluso con el propio 3DTR (106) se han realizado sobre prolapsos mitrales remitidos para CIRUGÍA. El único antecedente sobre una población similar es el estudio de Langholz con ETE, sobre una muestra análoga a la nuestra (237). Esto supone la desventaja teórica de que, en la mayor parte de los casos, nuestros resultados no podrán ser contrastados con los hallazgos quirúrgicos, que ha sido el patrón de referencia en los estudios de validación que nos han precedido. Además es probable que nuestros pacientes padezcan grados más sutiles de afectación valvular, lo cual seguramente haya supuesto un mayor reto diagnóstico. Estos hechos no restan validez ni interés a nuestros resultados, sino al contrario, ya que si el 3DTR demuestra alto rendimiento en este contexto más desfavorable, es de esperar que su eficiencia sea tan alta o incluso mayor en las muestras de prolapsos quirúrgicos, donde la información que proporcione tenga mayor relevancia.

Los pacientes de nuestra muestra eran predominantemente varones. Inicialmente encontramos explicación para este hecho en que tradicionalmente se ha asumido que el prolapso mitral afectaba predominantemente a mujeres (18;82;132;152;155;160;162;163;170;180;213), pero las complicaciones del prolapso afectaban más a los varones (64;155;162;171;180). Suponíamos, por lo tanto, que los pacientes referidos con más frecuencia a estudio ecocardiográfico podrían ser aquellos con complicaciones o mayor grado de insuficiencia mitral, y esto explicaría la predominancia de varones en la muestra. Recientes estudios poblacionales con criterios diagnósticos más homogéneos y reproducibles cuestionan esta distribución por sexos (84). No estamos seguros, por lo tanto, del significado de esta razón de masculinidad. En el estudio de Mauro Pepi, realizado de forma paralela al nuestro, con una metodología similar, sobre prolapsos quirúrgicos, también existe predominio de varones sobre las mujeres (106), así como en los estudios precedentes con ETE (102;234;236-241).

### **Festones afectados y patrón anatómico:**

Los patrones anatómicos de prolapso mitral presentes en nuestra muestra son concordantes con los encontrados en estudios previos (Figuras 34-35). El estudio quirúrgico-necrópsico de Davies encontró que el velo que más frecuentemente prolapsa es el posterior, particularmente los festones P2 y P3 (90). Los estudios en prolapsos quirúrgicos de Omran con ETE (241), o de Pepi con 3DTR (106) coinciden en esta observación. En todos estos estudios, al igual que en el nuestro, el velo posterior prolapsa con más frecuencia que el anterior. Además, dentro de cada velo, los festones que prolapsan con más frecuencia son los centrales (P2 ó A2), seguidos de los inferomediales (P3 ó A3), y los que prolapsan más raramente son los anterolaterales (P1 ó A1).

Respecto a los patrones anatómicos, resulta más difícil la comparación ya que ninguno de los anteriores estudios sigue una clasificación tan minuciosa y exhaustiva como la nuestra. La más próxima es la del estudio de Pepi (106); los demás artículos no entran a detallar patrones anatómicos concretos, y sólo informan de la proporción con que cada festón se ve afectado. La necesidad de emplear una clasificación tan minuciosa se justifica por el análisis de los chorros excéntricos y de los nuevos signos ecocardiográficos, que trataba de asociarlos a patrones anatómicos concretos. Si comparamos nuestros hallazgos con los de Pepi, vemos bastante analogía. Llama la atención, no obstante, que mientras en nuestra muestra no encontramos ningún prolapso aislado de A1 ni P1, Pepi encontró 5 prolapsos aislados de P1.

### **Insuficiencia mitral:**

Otro aspecto interesante sería discutir sobre la prevalencia de insuficiencia mitral en la muestra. Para Barlow o Carpentier este planteamiento sería aberrante, ya que ellos consideraban que el concepto de prolapso incluía necesariamente la insuficiencia mitral (71-73;78). Sin embargo, la evolución posterior de esta entidad nosológica ha seguido otros derroteros, quizá cuestionables, y actualmente la mayoría de cardiólogos aceptan la existencia de prolapsos sin insuficiencia. En nuestra muestra la inmensa mayoría de pacientes tenían algún grado de insuficiencia mitral (97.96%). Esta prevalencia es mucho mayor que la encontrada en estudios poblacionales (84;173;174), como era de esperar en una población referida para estudio ecocardiográfico. No existen datos claros en la literatura de cuál es la prevalencia de insuficiencia mitral que cabría esperar en una muestra así. Además, los

criterios diagnósticos clínico-ecocardiográficos utilizados en este estudio probablemente hayan influido aumentando esta prevalencia.

### **Patrón de referencia:**

En la introducción de esta tesis dedicamos un apartado a comentar cuál era el patrón de referencia idóneo para el análisis segmentario. Todos los estudios de validación con ETE (102;236;238-241) o con 3DTR (106) han utilizado la confirmación quirúrgica como patrón de referencia, con excepción del estudio de Langholz con ETE (237). Sin embargo el cirujano tiene la desventaja de observar la válvula en condiciones no fisiológicas: con el corazón parado y descomprimido por la circulación extracorpórea, sin poder valorar la dinámica valvular. Formas sutiles de prolapso de algunos festones podrían pasarle inadvertidas, lo cual explicaría la aparente mayor sensibilidad del ETE comparado con la inspección quirúrgica (238). Por el contrario, el ETE permite visualizar la dinámica valvular en condiciones fisiológicas, pero tiene las limitaciones de cualquier técnica de imagen. Además la interpretación espacial de los cortes del ETE en muchos casos no resulta obvia, lo cual puede tener implicaciones en una patología donde la estructura espacial del anillo mitral y los velos juega un papel tan importante. Ninguno de los estudios de validación ha mostrado una concordancia total con los hallazgos quirúrgicos.

En este estudio, por sus peculiares características, escogimos intencionadamente el ecocardiograma transesofágico como patrón de referencia. Conscientes de sus limitaciones y de que probablemente pudiera suponer un obstáculo para la aceptación de nuestros resultados, afirmamos que era la mejor opción para este estudio por varios motivos. El primero y más importante es que podía realizarse a todos los pacientes de la muestra, ya que ésta estaba formada en parte por pacientes que no iban a ser intervenidos y en los que no podríamos disponer, por tanto, de confirmación quirúrgica. En segundo lugar, valora la anatomía funcional valvular en unas condiciones fisiológicas y dinámicas más parecidas a aquellas en las que se realiza en 3DTR. Por último, el grado de acuerdo con los hallazgos quirúrgicos es suficientemente alto como para poder considerarlo un patrón de referencia válido para los objetivos de este estudio, aunque quizá no sea ideal.

Probablemente la reconstrucción tridimensional transesofágica rotacional, o aún mejor, el recientemente disponible ecocardiograma transesofágico 3D en tiempo real habrían sido patrones de referencia aún mejores de haber estado disponibles en el momento de realizar este

estudio, ya que combinarían alta calidad de imagen y visión espacial tridimensional, además de valorar la dinámica valvular en condiciones fisiológicas.

#### **Análisis segmentario; acuerdo con ETE:**

De los resultados de este trabajo puede concluirse que el análisis segmentario en el prolapso mitral puede realizarse de forma precisa con ecocardiografía 3D en tiempo real cuando se emplea un método sistemático. Nuestro protocolo en 3 pasos (sin considerar el 4º paso, el análisis de los chorros excéntricos de regurgitación con Doppler color 3D) muestra un grado de acuerdo con ETE, una sensibilidad y una especificidad excelentes. Otros grupos de investigadores, trabajando de forma paralela y simultánea al nuestro, han obtenido resultados comparables en prolapsos quirúrgicos (106). Probablemente nuestra muestra incluya formas más sutiles de prolapso, y a pesar del mayor reto diagnóstico que eso pueda suponer, los resultados siguen siendo excelentes, lo cual reafirma la utilidad del 3DTR en este sentido.

No obstante, el precio que paga el 3DTR por dicha precisión en el análisis segmentario es alto: el protocolo descrito es muy complejo, minucioso y exhaustivo, requiriendo una inversión de tiempo considerable y un mínimo entrenamiento por parte del ecocardiografista o investigador que lo realiza. La información sobre la aportación al diagnóstico que hace cada uno de los pasos no es irrelevante, pues podría guiar futuras simplificaciones del protocolo que favorecerían su aceptación y aplicación clínica. Si analizamos por separado el grado de acuerdo y el valor diagnóstico de cada uno de los 3 pasos que lo componen, encontramos una precisión aceptable en todos ellos, pero sustancialmente peor que la combinación. Esto concuerda con los hallazgos de otros estudios con reconstrucción tridimensional con ETE, donde la aplicación de un protocolo sistemático que combinara distintos tipos de imagen demostró mejor rendimiento que el análisis de un solo tipo de imagen (250). El PEEC es el paso menos factible de realizar, probablemente porque se obtiene desde la ventana acústica paraesternal, pero cuando puede realizarse resulta el más fiable y preciso. Por el contrario, el TRA es el paso más factible, pero al mismo tiempo el menos preciso, principalmente a expensas de su pobre rendimiento en los festones en torno a la comisura anterolateral (A1, P1). El VC se encuentra en un punto intermedio, balanceando los valores de factibilidad y precisión de los dos pasos anteriores. Cada paso por separado alcanza la máxima especificidad en todos los festones, pero tiene poca sensibilidad. El efecto que tiene la combinación de los 3 pasos, por tanto, es mejorar la sensibilidad de la prueba, y favorecer un mayor grado de acuerdo con ETE. La especificidad no se ve afectada por la combinación de

los pasos. Este hecho es fácil de explicar si consideramos el diseño del protocolo: en primer lugar, un festón se considera prolapsante si es considerado así en cualquiera de los pasos del protocolo; en segundo lugar, la clasificación del festón es dicotómica (“prolapsa” ó “no prolapsa”), sin posibilidad de clasificarlo en otra categoría, como “desconocido”, ni “dudoso”, ni “no valorable”; por último, todo festón es clasificado como “no prolapsante” salvo que aparezca prolapsando en alguno de los pasos del protocolo. Un diseño como éste propicia que la combinación de pasos aumente la sensibilidad de la prueba, sin aumentar su especificidad (... o incluso disminuyéndola).

La precisión del protocolo no es la misma en todos los festones. P2, que es festón más relevante para considerar las opciones de cirugía de reparación mitral, es clasificado correctamente tanto por cada uno de los pasos por separado, como por el protocolo combinado, con una sensibilidad y especificidad del 100%. Por tanto, su análisis sistemático en todos y cada uno de los pasos quizá no sea necesario. Por otro lado, el TRA tiene un alto rendimiento diagnóstico en los festones centrales (A2, P2) e inferomediales (A3, P3), pero es mucho menos preciso en los festones anterolaterales (A1, P1). Quizá el protocolo podría simplificarse ignorando el análisis de A1-P1 en TRA, ya que resulta poco fiable y de escasa utilidad. A modo de conclusión general, los datos acerca del valor diagnóstico de cada paso en cada festón deberán ser tenidos en cuenta para cualquier simplificación del protocolo que se proponga en un futuro.

Se encontraron 4 falsos negativos alrededor de la comisura anterolateral. Para cualquier modalidad de ecocardiografía transtorácica, la región anterolateral del corazón es aquella en la que se consigue peor resolución de imagen. Dado que nuestro protocolo sigue una clasificación dicotómica para los festones, aquellos que no pudieran ser correctamente evaluados a causa de la mala calidad de imagen, resultarían clasificados finalmente como “no prolapsantes”. Por lo tanto, resulta plausible que los falsos negativos tiendan a agruparse en torno a la comisura anterolateral (A1, P1), donde la resolución ecocardiográfica es peor.

Los falsos positivos, por el contrario, tienden a aparecer alrededor de la comisura inferomedial (A3, P3). Esto podría explicarse probablemente porque los criterios que sigue nuestro protocolo para clasificar un festón como prolapsante son puramente morfológicos, evitando intencionadamente cualquier parámetro cuantitativo. Los festones comisurales son más pequeños, más difíciles de visualizar adecuadamente, y por lo tanto sería muy improbable que cumplieran los criterios cuantitativos clásicos que se aplican a los grandes festones centrales visibles en el paraesternal eje largo 2D (84-87). Quizá sería necesario continuar investigando en este sentido, con el objetivo de redefinir unos criterios cuantitativos de



prolapso para el método que hemos diseñado, que probablemente deberían ser diferentes para los festones centrales y para los comisurales. Es posible que estos criterios aumentaran la sensibilidad o especificidad de la prueba, pero esto es solamente una hipótesis. Hay que recordar que el estudio de Langholz con ETE (237), con un planteamiento similar, fracasó en el intento de definir unos criterios cuantitativos objetivos, ya que si bien demostró que la excursión máxima de los pacientes con prolapso era superior a la de los pacientes normales, existía un amplio solapamiento en los valores absolutos y no fue posible establecer un punto de corte con utilidad diagnóstica.

### **Análisis de los chorros excéntricos con Doppler color 3D:**

Los resultados de nuestro estudio permiten por primera vez asociar un tipo determinado de chorro excéntrico de insuficiencia mitral, según su origen y dirección, tal y como se ha definido en la sección “Material y Método”, con la implicación de festones determinados en un prolapso mitral. Asimismo, este trabajo constituye la primera referencia para determinar el valor diagnóstico que puedan tener dichos chorros excéntricos en el análisis segmentario del prolapso. Hasta ahora el Doppler color 2D sólo era capaz de predecir cuál era el velo que prolapsaba de forma predominante, según la dirección del chorro excéntrico (251;254-256). El Doppler color 3D permite un análisis mucho más detallado y preciso del origen y dirección de los distintos chorros excéntricos de insuficiencia mitral que se encuentran en un recorte sistemático de la válvula mitral, y permite ir más allá: dar información sobre los festones concretos implicados en el prolapso. Es decir, mientras el análisis con Doppler color nos señala el velo que prolapsa, el 3D nos señala el festón concreto. Esta información puede resultar muy útil en un futuro inmediato para aumentar la precisión del análisis segmentario realizado en 3DTR transtorácico, o para simplificar los complejos protocolos que hasta ahora han demostrado un mayor grado de acuerdo con ETE (105;268;268).

El hallazgo de ciertos tipos de chorro excéntricos es poco sensible, pero muy específico de la afectación de festones concretos. Por lo tanto, un chorro excéntrico de determinadas características tiene un valor predictivo positivo muy alto (100%) para asegurar la implicación de determinados festones (figuras 48-50). Cabe destacar que nuestro estudio fracasó en su intento de demostrar asociación entre un chorro con origen en la línea 1 + dirección lateral, y prolapso de P1, a pesar de su lógica fisiopatológica y las expectativas de los investigadores. La baja prevalencia de prolapso de P1 en nuestra muestra, con ningún caso de prolapso aislado, y su frecuente asociación con el prolapso de A1 (afectación de la comisura

anterolateral) explicarían por qué la prueba exacta de Fisher proporciona en este caso un resultado estadísticamente no significativo. Sería necesario una muestra de mayor tamaño, con mayor prevalencia de prolapso de P1, preferiblemente que incluya casos de prolapso aislado de P1, o al menos no asociado a prolapso de A1, para terminar de esclarecer esta asociación. Para el resto de los festones y para ambas comisuras, nuestro estudio encontró asociación con un determinado tipo de chorro excéntrico.

La especificidad del estudio para diagnosticar la integridad (no prolapso) de los festones contralaterales es aceptable, si bien francamente peor que en el diagnóstico positivo de afectación. De este modo, podríamos concluir que el hallazgo de determinados tipos de chorros excéntricos “sugiera intensamente” que determinados festones no prolapsan. Concretamente, un chorro originado en la línea 2 + dirección anteroseptal sugiere que los festones A2 y A3 no prolapsan; así como un chorro con origen en la línea 2 + dirección inferolateral “sugiere intensamente” que los festones P2 y P1 tampoco prolapsan. Sin embargo el valor diagnóstico de los chorros para diagnosticar la “integridad” de determinados festones es mucho menor que para el diagnóstico positivo de afectación. En este punto debemos mencionar que finalmente hemos decidido incluir en nuestros resultados y conclusiones el valor diagnóstico de un chorro con origen en línea 2 + dirección inferolateral para el diagnóstico de integridad del festón P2, a pesar de que la asociación no alcanza significación estadística estricta ( $p=0.052$ ). Esta decisión se justifica por la coherencia lógica de la asociación, el paralelismo con los resultados del análisis para un chorro con el mismo origen pero dirección opuesta, y se apoya en un resultado estadístico muy próximo a la significación ( $p=0.052$ ). No obstante, el rigor científico obliga a advertir de esta licencia que creemos justificada, pero que requerirá confirmación en futuros estudios. En cualquier caso, la precisión diagnóstica y el valor predictivo para esta asociación son muy bajos.

El valor del análisis con Doppler color 3D para el diagnóstico de determinados patrones anatómicos de prolapso es justo el contrario al que acabamos de describir (para diagnóstico de afectación de festones): poco específico, peor muy sensible. Por lo tanto, un chorro excéntrico tendrá un valor predictivo negativo muy alto para este fin, y podemos concluir que la ausencia de determinados tipos de chorro permite descartar patrones anatómicos concretos (valor predictivo negativo = 100%). Así la ausencia de un chorro con origen en la línea 2 + dirección anteroseptal permite descartar el diagnóstico de “prolapso aislado de P2” y de “prolapso de P2-P3”, lo cual es plausible y coherente con los hallazgos previos (recordamos que la presencia de este chorro se asociaba a prolapso de P2 y a integridad de A2 y A3). Del mismo

modo, la ausencia de un chorro con origen en la línea 2 + dirección inferolateral permite descartar el patrón de “prolapso aislado de A2”. Por último, la ausencia de un chorro con origen en la línea 3 y dirección anterior nos permite descartar el patrón de “prolapso de P2-P3”, pero sorprendentemente no nos permite descartar el patrón “prolapso aislado de P3”. Este hecho podría explicarse porque P3 se encuentra prolapsando conjuntamente con P2 con más frecuencia que aislado (figura 35), lo cual probablemente ejerce un efecto confundidor.

El valor diagnóstico de los chorros excéntricos para el análisis segmentario es muy alto en los festones centrales (A2, P2), mientras que es netamente menor en los festones comisurales, así como su precisión y potencia estadística para encontrar asociación. La estructura tridimensional de la válvula mitral es de “silla de montar” o “paraboloide hiperbólico” (79), pero cuando un festón central (A2 ó P2) se colapsa dicha estructura se asemeja más entonces a un par de tejas: el velo que prolapsa se convierte en una teja cóncava hacia el ventrículo izquierdo, mientras que el velo contralateral sería como una teja convexa hacia el ventrículo izquierdo. La silla de montar se convierte entonces en un canal que dirige el chorro excéntrico de forma muy precisa hacia la pared opuesta respecto a la inserción del velo que prolapsa. En las comisuras la arquitectura valvular no es tan determinante. Su complejidad anatómica, con relaciones mucho más estrechas con el aparato subvalvular, el menor tamaño de los festones que las rodean, la menor prevalencia de prolapso en estos festones (principalmente en A1 y A3), la proximidad de la pared auricular (restringiendo la direccionalidad que podría seguir el chorro de insuficiencia) y otros factores, con mucha probabilidad, aumentan la complejidad y diversidad de patrones de los chorros de insuficiencia en torno a las comisuras. Además, la calidad de imagen del ecocardiograma transtorácico en las comisuras (especialmente en la anterolateral) es mucho peor que en el centro de la válvula. Todos estos factores en conjunto dificultan enormemente el análisis de los chorros excéntricos que se originan en los festones comisurales, y limitan su precisión diagnóstica.

Los resultados del análisis con eco-Doppler 3D, no obstante, trascienden el mero ámbito del análisis segmentario con 3DTR, y ofrecen una valiosa visión de la Físio-Anatomía y Físio-Patología del prolapso mitral, cuyas conclusiones resultan de interés tanto para clínico, ecocardiografistas (algunas de sus conclusiones pueden ser extrapoladas a la ecocardiografía 2D con Doppler-color) y cirujanos.

### Nuevos signos ecocardiográficos 3D:

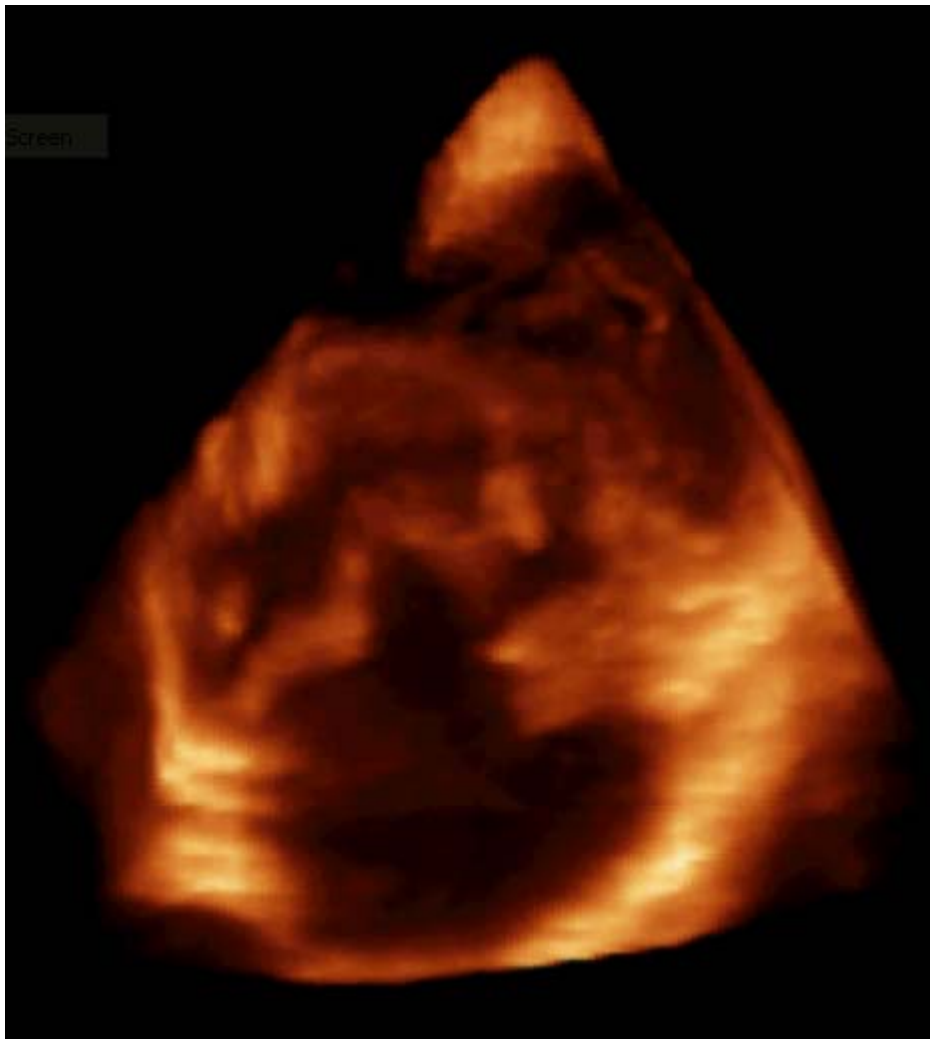
Los resultados obtenidos confirman las hipótesis de partida acerca del significado de los 4 nuevos signos ecocardiográficos descritos en el apartado “Material y Métodos”, y ofrecen una primera evaluación de su valor diagnóstico para la caracterización anatómica del prolapso mitral, así como para orientar y facilitar el análisis segmentario transtorácico. Si bien este apartado de la investigación, puede parecer el más endeble en cuanto a la solidez de la evidencia estadística, posiblemente sus resultados sean los que tengan una mayor relevancia clínica en el futuro, como trataremos de justificar y argumentar a continuación.

Nuestro estudio demuestra que las denominadas “Líneas IAB ó ATT lines” son la expresión ecocardiográfica de una interfase entre un festón que prolapsa y otro que no dentro del mismo velo, que era la hipótesis inicial. Son un signo muy específico para detectar dichas interfases. En este sentido pueden resultar de enorme utilidad al ecocardiografista encargado de realizar el análisis segmentario 3D transtorácico de un prolapso, contribuyendo a simplificar los complejos protocolos descritos hasta la fecha.

Las líneas IAB ó ATT lines no deben confundirse con otro signo parecido, pero con un significado totalmente diferente: la pseudo-hendidura. La pseudo-hendidura aparece como una solución de continuidad del velo mitral, y a veces puede resultar difícil de distinguir de una línea IAB ó ATT. La pseudo-hendidura, sin embargo, aparece en diástole, mientras que las líneas IAB ó ATT son aparentes en sístole. Además, la pseudo-hendidura puede desaparecer a veces con una ligera inclinación del transductor, o enfocando la válvula desde una perspectiva distinta, lo cual no ocurre con las líneas IAB ó ATT. La pseudo-hendidura es la expresión tridimensional de la “redundancia” valvular mitral descrita en los estudios ecocardiográficos 2D (83;208;214). Tiene por tanto escasa utilidad para el análisis segmentario (al contrario que las líneas IAB ó ATT), pero tiene interesantes implicaciones nosológicas y pronósticas. El ecocardiograma 2D ha clasificado el prolapso mitral como “clásico” (velos engrosados  $\geq 5\text{mm}$ , redundancia) o “no clásico”. Varios estudios han identificado las formas clásicas de prolapso como un subgrupo con peor pronóstico (83;84;173;208;212;214;216). La pseudo-hendidura se asocia a una edad más joven, anillo mitral más ancho, además de a velos más gruesos y largos. Estos últimos son signos ecocardiográficos 2D de prolapso “clásico” y predictores de mal pronóstico. De hecho, la pseudo-hendidura se observa con frecuencia en válvulas con aspecto diastólico de “vieira” (figura 55), que es la expresión tridimensional obvia de redundancia extrema, lo cual sugirió la hipótesis acerca de su significado. Su utilidad para el

Figure 55: Válvula de tipo “vieira”.

Válvula mitral con aspecto de “vieira” en diástole. Esta es la apariencia tridimensional de la redundancia valvular extrema. La redundancia se asocia a degeneración mixoide y a peor pronóstico en el seguimiento clínico.



análisis segmentario es muy limitada, aunque se asocie a afectación comisural y patrón anatómico de “panprolapso” (tendencia sin significación estadística).

Del mismo modo, la concavidad ventricular se asocia significativamente a patrón anatómico de “panprolapso” y por lo tanto a afectación de ambas comisuras, con mayor utilidad diagnóstica que la pseudo-hendidura (la ausencia de concavidad ventricular permite descartar el patrón anatómico de “panprolapso” con certeza). Asimismo se asocia a edad más joven, anillo mitral más ancho, y velos más gruesos y largos. Probablemente tanto la pseudo-hendidura como la concavidad ventricular son signos que apuntan a una degeneración mixoide de la válvula más severa, con una afectación valvular más extensa, y por tanto es muy posible que el hallazgo de estos signos en un paciente con prolapso mitral tenga interesantes implicaciones pronósticas, similares a las que puedan tener los signos ecocardiográficos 2D del llamado prolapso clásico. Sin embargo, estas implicaciones anatomo-patológicas y pronósticas que sugerimos para estos signos, deberán ser estudiadas específicamente con un diseño apropiado. En este diseño probablemente deberían incluirse los parámetros ecocardiográficos 2D que indican un peor pronóstico, concretamente el grosor de los velos  $\geq 5\text{mm}$ , en un análisis multivariable, poniendo especial atención a problemas de colinealidad con los signos 3D que hemos descrito. Asimismo este diseño debería incluir obligatoriamente la insuficiencia mitral como variable, ya que como hemos visto en el apartado “introducción” los estudios ecocardiográficos que concluyen que el grosor de los velos  $\geq 5\text{mm}$  se asocia con complicaciones o mal pronóstico, no habían ajustado debidamente sus datos por el grado de insuficiencia mitral (83;170), y otros estudios que han incluido la insuficiencia mitral en el ajuste encuentran que el verdadero predictor de eventos adversos es la insuficiencia, y no el grosor de los velos (174). También sería interesante estudiar la utilidad de estos signos en mejorar la actual caracterización nosológica de esa entidad aún ambigua que llamamos prolapso mitral. No hay siquiera acuerdo en si debemos utilizar criterios meramente ecocardiográficos o clínico-ecocardiográficos para definir el prolapso, aunque las ventajas prácticas evidentes de utilizar un criterio operacional sencillo (protrusión  $\geq 2\text{mm}$  en paraesternal eje largo) están haciendo que éste se imponga. Sin embargo, hay muchos interrogantes que se ciernen sobre estos criterios. Por un lado, parecen existir pacientes con prolapso que no tienen insuficiencia mitral (84;173), en contra del concepto primitivo del syndrome. ¿Debemos hablar de prolapso en pacientes cuya válvula funciona correctamente? ¿Tienen acaso estos pacientes mayor riesgo de desarrollar insuficiencia mitral o complicaciones? ¿Tienen estos pacientes degeneración mixoide, que justifique incluirlos en esta entidad nosológica? Todas esas preguntas continúan sin responder. Por otro lado, los



pacientes con prolapso “no clásico” (con velos <5mm), aunque tienen mayor severidad de insuficiencia mitral que los controles sin prolapso, tienen una prevalencia de insuficiencia mitral severa = 0% (84;173), y no parecen tener más incidencia de complicaciones que la población general. ¿Está justificado incluir a estos pacientes en la entidad conocida como prolapso mitral? ¿Tienen mayor riesgo de alguna complicación que justifique el diagnóstico y seguimiento? ¿Tienen degeneración mixoide valvular que justifique incluirlos en ese saco que llamamos prolapso mitral? ¿Por qué 5mm como punto de corte y no 3mm, como propuso Takamoto (212)? Todos esos interrogantes siguen sin respuesta. Salta a la vista que todas estas cuestiones tienen un calado muy profundo, que mina el mismo concepto de prolapso mitral, y que no podemos responder. Resulta evidente que la definición, caracterización anatómica y clasificación ecocardiográfica de lo que hemos venido llamando prolapso mitral necesita una actualización urgente. En este sentido, es posible que los signos ecocardiográficos 3D que hemos descrito sean de utilidad en identificar válvulas con una degeneración mixoide más severa o extensa, y contribuyan a una mejor definición de esta entidad.

Por lo tanto, nuestros resultados se limitan a demostrar el significado de los signos, y sugieren interesantes implicaciones nosológicas y pronósticas, pero estas implicaciones son por ahora hipotéticas y no son demostradas por nuestro trabajo.

La válvula mitral “disfrazada para Halloween” es el signo que quizá tenga un potencial de impacto mayor entre los cuatro que hemos descrito. Es un signo muy sencillo y fácil de obtener (visualización directa en vista paraesternal eje corto del anillo mitral, sin recorte ni procesado), y su presencia permite diagnosticar con certeza el patrón anatómico de prolapso aislado de P2, que es el que a priori tiene más posibilidades de una reparación valvular exitosa. La presencia de este signo, muy poco sensible pero muy específico para prolapso aislado de P2, podría evitar la realización de un ETE pre-operatorio a muchos pacientes, así como tediosos protocolos de adquisición y recorte 3D al ecocardiografista, que tendrían como fin hacer un análisis segmentario detallado para la toma de decisiones terapéuticas. En nuestra muestra un 13% de los pacientes tenían prolapso aislado de P2, que son aquellos que podrían beneficiarse de esta simplificación radical del protocolo, en el caso de tener un signo “mitral disfrazada para Halloween” positivo.

### **Limitaciones del estudio:**

Los resultados que damos como valores predictivos positivo o negativos deben ser interpretados con cautela. Por un lado son válidos sólo para una población de prolapsos mitrales referida para estudio ecocardiográfico. En muestras poblacionales o quirúrgicas de

prolapso, sus valores probablemente sean diferentes. Para estos casos, donde desconocemos a priori la probabilidad pre-test, resulta más útil calcular la razón de verosimilitud para un resultado positivo o negativo (fácilmente deducibles de los datos que exponemos), que nos indican por cuánto se multiplica dicha probabilidad pre-test después de que el resultado de nuestra prueba sea positivo o negativo.

El 3DTR es una herramienta muy útil y prometedora para realizar el análisis segmentario transtorácico, ya que permite un análisis óptimo y sencillo de la estructura espacial, que resulta suficiente para obtener unos buenos resultados a pesar de una definición de imagen peor que la del ETE. Sin embargo esta precisión resulta costosa en términos de tiempo. Debido a que este estudio es el primero que analiza el protocolo que describimos, el cual en parte se ha perfeccionado en función de los hallazgos y de la experiencia acumulada en este trabajo, no podemos detallar con precisión el tiempo requerido por cada uno de los pasos. Este tiempo es muy variable de unos pacientes a otros, pero puede llegar hasta 20 minutos en algunos casos (para el recorte guiado y sistemático en los 3 primeros pasos), a los que se sumarían hasta 24 minutos más que requeriría el análisis del Doppler-color 3D. Con estos requerimientos, resulta muy complicado que el protocolo se pueda aplicar de forma rutinaria en la práctica clínica, reservándose para la investigación o para casos muy seleccionados. El protocolo es además muy complejo y requiere un entrenamiento específico del ecocardiografista que vaya a realizarlo. Por ello los signos que puedan contribuir a simplificar el protocolo sin menoscabar su rendimiento diagnóstico tienen tanta trascendencia.

Nuestro análisis se centra exclusivamente en el análisis segmentario, y concluimos que éste puede hacerse de forma precisa con 3DTR. El ETE puede ser sustituido por el 3DTR para este fin, por lo tanto. Sin embargo el ETE sigue siendo superior al 3DTR para otros fines diagnósticos que pueden tener su interés en el prolapso mitral, como pueden ser la valoración precisa de la severidad de la insuficiencia mitral, o el diagnóstico de rotura de cuerdas.

Los pacientes con fibrilación auricular o ritmo cardíaco irregular fueron excluidos del estudio, ya que en ellos resulta difícil obtener y procesar las imágenes en volumen completo y el Doppler-color 3D. Los pacientes con insuficiencia mitral más severa están con frecuencia en fibrilación auricular, por lo que no sabemos la utilidad que puede tener el 3DTR en estos pacientes.

El análisis con Doppler color 3D de los chorros excéntricos de insuficiencia mitral proporciona claves muy interesantes para el análisis segmentario transtorácico, pero no permite obviar su ejecución sistemática. El objetivo final es definir un patrón anatómico concreto, con una decisión dicotómica (prolapso / no prolapso) de cada festón. El hallazgo de



un determinado tipo de chorro excéntrico no nos lleva directamente a este patrón anatómico, solamente confirma la afectación de determinados festones. La ausencia de un determinado tipo de chorro excéntrico tampoco nos lleva directamente a ningún patrón anatómico; solamente descarta algunos de ellos. No cabe duda de que esta información resulta muy útil, pero no evita completar el análisis sistemático sobre cada festón.

Nuestras conclusiones son sólo válidas para chorros con una trayectoria claramente definida y constante a lo largo del tiempo. Algunos casos, principalmente de válvulas de aspecto ecocardiográfico muy redundante y mixoide, fueron excluidos por su extraordinaria complejidad, con un análisis muy confuso, o porque los chorros variaban de dirección en cada latido.

Este estudio es puramente ecocardiográfico. Las asociaciones que hemos descrito de algunos nuevos signos ecocardiográficos con determinados patrones anatómicos de prolapso, así como con otros marcadores 2D de prolapso “clásico” son válidas y fiables. Por el contrario, las hipótesis que sugerimos acerca de posibles implicaciones anatomopatológicas, pronósticas o nosológicas de dichos signos requieren estudio y confirmación en estudios con un diseño apropiado.

## Conclusiones

---

- El análisis segmentario en un prolapso mitral puede realizarse de forma precisa con ecocardiografía tridimensional en tiempo real transtorácica si se emplea un protocolo de adquisición y recorte sistemático.
- El máximo grado de acuerdo con los resultados del ETE se alcanza combinando 3 pasos: PEEC, TRA y VC, ya que su combinación mejora la sensibilidad y valor predictivo negativo de cada uno de los pasos por separado.
- Los falsos negativos tienden a aparecer en torno a la comisura anterolateral (A1, P1), delimitando un área de máxima especificidad, mientras que los falsos positivos tienden a aparecer en torno a la comisura inferomedial (A3, P3), delimitando un área de máxima sensibilidad. En P2, que es el festón más apropiado para cirugía de reparación valvular, el nivel de acuerdo entre ETE y 3DTR alcanza el 100%.
- El análisis con Doppler-color tridimensional del origen y dirección de los chorros excéntricos de insuficiencia mitral proporciona valiosa información para el análisis segmentario. Ciertos tipos de chorro son un signo muy sensible para el diagnóstico de determinados patrones anatómicos, y muy específicos para el diagnóstico de prolapso / integridad de ciertos festones. Por lo tanto, el hallazgo de estos chorros permite asegurar la afectación o integridad de ciertos festones, mientras que su ausencia permite descartar ciertos patrones anatómicos. En forma esquemática:
  - Chorro con origen en 2, dirección anteroseptal:
    - Presente:
      - Afectación de P2.
      - Integridad de A2 y A3.
    - Ausente:
      - Descarta prolapso aislado de P2.
      - Descarta prolapso de P2-P3.
  - Chorro con origen en 2, dirección inferolateral:
    - Presente:
      - Afectación de A2.
      - Integridad de P1 y P2.
    - Ausente:
      - Descarta prolapso aislado de A2.

- Chorro con origen en 1, dirección lateral:
  - Presente: Afectación de A1.
- Chorro con origen en 1, dirección inferoseptal:
  - Presente: Afectación de comisura anterolateral (A1+P1).
- Chorro con origen en 3, dirección anterior:
  - Presente: Afectación de P3.
  - Ausente: Descarta prolapso parcial posterior P2+P3.
- Chorro con origen en 3, dirección inferolateral:
  - Presente: Afectación de A3.
- Chorro con origen en 3, dirección inferior:
  - Presente: Afectación de comisura posteromedial (A3+P3).
- El nuevo signo ecocardiográfico llamado “líneas IAB” (o ATT lines) representa la interfase entre un festón que prolapsa y otro que no, dentro del mismo velo. Su hallazgo puede facilitar enormemente el análisis segmentario con 3DTR.
- El nuevo signo ecocardiográfico llamado “pseudohendidura” no representa la interfase entre un festón que prolapsa y otro que no dentro del mismo velo, sino que es un signo tridimensional de redundancia valvular, ya que se asocia a signos ecocardiográficos del llamado “prolapso clásico” (mayor grosor y mayor longitud de los velos, mayor anchura del anillo mitral). Probablemente refleje un mayor grado de degeneración mixoide valvular (mayor proporción de afectación comisural y de patrón anatómico de panprolapso) y tenga implicaciones pronósticas.
- El nuevo signo ecocardiográfico llamado “concavidad ventricular” es también un indicador tridimensional de redundancia valvular, ya que se asocia a signos ecocardiográficos del llamado “prolapso clásico” (mayor grosor y mayor longitud de los velos, mayor anchura del anillo mitral). Probablemente refleje un mayor grado de degeneración mixoide valvular (mayor proporción de afectación comisural y de patrón anatómico de panprolapso) y tenga implicaciones pronósticas. La ausencia de este signo permite descartar con seguridad el patrón anatómico de panprolapso.
- El nuevo signo ecocardiográfico llamado “válvula mitral disfrazada para Halloween” es muy poco sensible, pero altamente específico para el diagnóstico de prolapso aislado de P2, de modo que su presencia permite asegurar el diagnóstico de este patrón anatómico sin más análisis. Tiene un enorme potencial, por tanto, para futuras simplificaciones del protocolo de análisis.

## Bibliografía

---

1. LEATHAM A. Systolic murmurs. *Circulation* 1958;17:601-11.
2. McKUSICK VA, WEBB GN, Humphries JO, REID JA. On cardiovascular sound: further observations by means of spectral phonocardiography. *Circulation* 1955;11:849-70.
3. BARLOW JB, POCOCK WA. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks. *Md State Med J* 1963;12:76-7.
4. BARLOW J, SHILLINGFORD J. The use of amyl nitrite in differentiating mitral and aortic systolic murmurs. *Br Heart J* 1958;20:162-6.
5. BARLOW, J. B., POCOCK, W. A., Marchand, P., and Denny, M. The significance of late systolic murmurs. *Am Heart J* 66, 443-452. 1963.
6. BARLOW JB. Conjoint clinic on the clinical significance of late systolic murmurs and non-ejection clicks. *J Chronic Dis* 1965;18:665-73.
7. BARLOW JB, Bosman CK. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome. *Am Heart J* 1966;71:166-78.
8. Criley JM, Lewis KB, Humphries JO, Ross RS. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiocardiographic findings. *Br Heart J* 1966;28:488-96.
9. Read RC, Thal AP, Wendt VE. Symptomatic valvular myxomatous transformation (the floppy valve syndrome). A possible forme fruste of the Marfan syndrome. *Circulation* 1965;32:897-910.
10. SEGAL BL, LIKOFF W. LATE SYSTOLIC MURMUR OF MITRAL REGURGITATION. *Am Heart J* 1964;67:757-63.
11. BARLOW JB, Bosman CK, POCOCK WA, Marchand P. Late systolic murmurs and non-ejection ("mid-late") systolic clicks. An analysis of 90 patients. *Br Heart J* 1968;30:203-18.
12. BARLOW JB, POCOCK WA, Obel IW. Mitral valve prolapse: primary, secondary, both or neither? *Am Heart J* 1981;102:140-3.

13. Kerber RE, Isaef DM, Hancock EW. Echocardiographic patterns in patients with the syndrome of systolic click and late systolic murmur. *N Engl J Med* 1971;284:691-3.
14. Dillon JC, Haine CL, Chang S, Feigenbaum H. Use of echocardiography in patients with prolapsed mitral valve. *Circulation* 1971;43:503-7.
15. Popp RL, Brown OR, Silverman JF, Harrison DC. Echocardiographic abnormalities in the mitral valve prolapse syndrome. *Circulation* 1974;49:428-33.
16. DeMaria AN, King JF, Bogren HG, Lies JE, Mason DT. The variable spectrum of echocardiographic manifestations of the mitral valve prolapse syndrome. *Circulation* 1974;50:33-41.
17. Markiewicz W, Stoner J, London E, Hunt SA, Popp RL. Mitral valve prolapse in one hundred presumably healthy young females. *Circulation* 1976;53:464-73.
18. Devereux RB, Kramer-Fox R, Kligfield P. Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestations, and management. *Ann Intern Med* 1989;111:305-17.
19. Devereux RB. Recent developments in the diagnosis and management of mitral valve prolapse. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:107-16.
20. Ruwutch JF, Jr., Weiss AN, Fleg JL, McKnight RC, Ludbrook PA. Insensitivity of echocardiography in detecting mitral valve prolapse in older patients with chest pain. *Am J Cardiol* 1977;40:686-90.
21. Markiewicz W, London E, Popp RL. Effect of transducer placement on echocardiographic mitral valve motion. *Am Heart J* 1978;96:555-6.
22. Haikal M, Alpert MA, Whiting RB, Ahmad M, Kelly D. Sensitivity and specificity of M mode echocardiographic signs of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1982;50:185-90.
23. Sahn DJ, Wood J, Allen HD, Peoples W, Goldberg SJ. Echocardiographic spectrum of mitral valve motion in children with and without mitral valve prolapse: the nature of false positive diagnosis. *Am J Cardiol* 1977;39:422-31.
24. Sahn DJ, Allen HD, Goldberg SJ, Friedman WF. Mitral valve prolapse in children: a problem defined by real-time cross-sectional echocardiography. *Circulation* 1976;53:651-7.

25. Gilbert BW, Schatz RA, VonRamm OT, Behar VS, Kisslo JA. Mitral valve prolapse. Two-dimensional echocardiographic and angiographic correlation. *Circulation* 1976;54:716-23.
26. Cohen MV. Real-time sector scan study of the mitral valve prolapse syndrome. *Br Heart J* 1978;40:964-71.
27. Child JS, Skorton DJ, Taylor RD et al. M mode and cross-sectional echocardiographic features of flail posterior mitral leaflets. *Am J Cardiol* 1979;44:1383-90.
28. Morganroth J, Jones RH, Chen CC, Naito M. Two dimensional echocardiography in mitral, aortic and tricuspid valve prolapse. The clinical problem, cardiac nuclear imaging considerations and a proposed standard for diagnosis. *Am J Cardiol* 1980;46:1164-77.
29. Morganroth J, Mardelli TJ, Naito M, Chen CC. Apical cross-sectional echocardiography. Standard for the diagnosis of idiopathic mitral valve prolapse syndrome. *Chest* 1981;79:23-8.
30. Abbasi AS, DeCristofaro D, Anabtawi J, Irwin L. Mitral valve prolapse: comparative value of m-mode, two-dimensional and doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:1219-23.
31. Wann LS, Gross CM, Wakefield RJ, Kalbfleisch JH. Diagnostic precision of echocardiography in mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1985;109:803-8.
32. Weisse AB. Mitral Valve Prolapse: Now You See It; Now You Don't: Recalling the Discovery, Rise and Decline of a Diagnosis. *The American Journal of Cardiology* 2007;99:129-33.
33. Cabeen WR, Jr., Reza MJ, Kovick RB, Stern MS. Mitral valve prolapse and conduction defects in Ehlers-Danlos syndrome. *Arch Intern Med* 1977;137:1227-31.
34. Jaffe AS, Geltman EM, Rodey GE, Uitto J. Mitral valve prolapse: a consistent manifestation of type IV Ehlers-Danlos syndrome. The pathogenetic role of the abnormal production of type III collagen. *Circulation* 1981;64:121-5.
35. Lebwohl MG, Distefano D, Prioleau PG, Uram M, Yannuzzi LA, Fleischmajer R. Pseudoxanthoma elasticum and mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1982;307:228-31.
36. Schwarz T, Gotsman MS. Mitral valve prolapse in osteogenesis imperfecta. *Isr J Med Sci* 1981;17:1087-8.

37. Pan CW, Chen CC, Wang SP, Hsu TL, Chiang BN. Echocardiographic study of cardiac abnormalities in families of patients with Marfan's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1016-20.
38. Comens SM, Alpert MA, Sharp GC et al. Frequency of mitral valve prolapse in systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Am J Cardiol* 1989;63:369-70.
39. Shen LL, Cui GG, Liang RL. Valve prolapse in Behcet's disease. *Br Heart J* 1985;54:100-1.
40. Goldhaber SZ, Brown WD, Sutton MG. High frequency of mitral valve prolapse and aortic regurgitation among asymptomatic adults with Down's syndrome. *JAMA* 1987;258:1793-5.
41. Noah MS, Sulimani RA, Famuyiwa FO, Al Nozha M, Qaraqish A. Prolapse of the mitral valve in hyperthyroid patients in Saudi Arabia. *Int J Cardiol* 1988;19:217-23.
42. Fromm P, Margulis T, Grenadier E, Palant A, David M, Aghai E. Von Willebrand factor and mitral valve prolapse. *Thromb Haemost* 1988;60:230-1.
43. Streib EW, Meyers DG, Sun SF. Mitral valve prolapse in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 1985;8:650-3.
44. Johnson GL, Humphries LL, Shirley PB, Mazzoleni A, Noonan JA. Mitral valve prolapse in patients with anorexia nervosa and bulimia. *Arch Intern Med* 1986;146:1525-9.
45. Meyers DG, Starke H, Pearson PH, Wilken MK. Mitral valve prolapse in anorexia nervosa. *Ann Intern Med* 1986;105:384-6.
46. Meyers DG, Starke H, Pearson PH, Wilken MK, Ferrell JR. Leaflet to left ventricular size disproportion and prolapse of a structurally normal mitral valve in anorexia nervosa. *Am J Cardiol* 1987;60:911-4.
47. Zema MJ, Chiaramida S, DeFilipp GJ, Goldman MA, Pizzarello RA. Somatotype and idiopathic mitral valve prolapse. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982;8:105-11.
48. Chan FL, Chen WW, Wong PH, Chow JS. Skeletal abnormalities in mitral-valve prolapse. *Clin Radiol* 1983;34:207-13.

- 
49. Waite P, McCallum CA. Mitral valve prolapse in craniofacial skeletal deformities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61:15-8.
  50. Waite PD. Evaluation of 49 mitral valve prolapse patients for maxillofacial skeletal deformities and temporomandibular joint dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:496-9.
  51. POCOCK WA, BARLOW JB. An association between the billowing posterior mitral leaflet syndrome and congenital heart disease, particularly atrial septal defect. *Am Heart J* 1971;81:720-2.
  52. McDonald A, Harris A, Jefferson K, Marshall J, McDonald L. Association of prolapse of posterior cusp of mitral valve and atrial septal defect. *Br Heart J* 1971;33:383-7.
  53. Jeresaty RM. Atrial septal defect and myxomatous mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1974;290:1088.
  54. Betriu A, Wigle ED, Felderhof CH, McLoughlin MJ. Prolapse of the posterior leaflet of the mitral valve associated with secundum atrial septal defect. *Am J Cardiol* 1975;35:363-9.
  55. Victorica BE, Elliott LP, Gessner IH. Ostium secundum atrial septal defect associated with balloon mitral valve in children. *Am J Cardiol* 1974;33:668-73.
  56. Hynes KM, Frye RL, Brandenburg RO, McGoan DC, Titus JL, Giuliani ER. Atrial septal defect (secundum) associated with mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1974;34:333-8.
  57. Leachman RD, Cokkinos DV, Cooley DA. Association of ostium secundum atrial septal defects with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1976;38:167-9.
  58. Lieppe W, Scallion R, Behar VS, Kisslo JA. Two-dimensional echocardiographic findings in atrial septal defect. *Circulation* 1977;56:447-56.
  59. Roberts WC, Glancy DL, Seningen RP, Maron BJ, Epstein SE. Prolapse of the mitral valve is described in two patients with the Ebstein's anomaly of the tricuspid. *Am J Cardiol* 1976;38:377-82.
  60. Rippe JM, Sloss LJ, Angoff G, Alpert JS. Mitral valve prolapse in adults with congenital heart disease. *Am Heart J* 1979;97:561-73.



61. Malcolm AD. Mitral valve prolapse associated with other disorders. Casual coincidence, common link, or fundamental genetic disturbance? *Br Heart J* 1985;53:353-62.
62. Procacci PM, Savran SV, Schreiter SL, Bryson AL. Prevalence of clinical mitral-valve prolapse in 1169 young women. *N Engl J Med* 1976;294:1086-8.
63. Motulsky AG. Sounding board. Biased ascertainment and the natural history of diseases. *N Engl J Med* 1978;298:1196-7.
64. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB et al. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:571-6.
65. Warth DC, King ME, Cohen JM, Tesoriero VL, Marcus E, Weyman AE. Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1173-7.
66. McLaren MJ, Hawkins DM, Lachman AS, Lakier JB, POCOCK WA, BARLOW JB. Non-ejection systolic clicks and mitral systolic murmurs in black schoolchildren of Soweto, Johannesburg. *Br Heart J* 1976;38:718-24.
67. Levine R, Weyman A. Mitral valve prolapse: a disease in search of, or created by, its definition. *Echocardiography* 1984;1:3-14.
68. LEATHAM A, Brigden W. Mild mitral regurgitation and the mitral prolapse fiasco. *Am Heart J* 1980;99:659-64.
69. Oakley CM. Mitral valve prolapse: harbinger of death or variant of normal? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1853-4.
70. Kessler KM. Prolapse paranoia. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:48-9.
71. BARLOW JB, POCOCK WA. Mitral valve prolapse, the specific billowing mitral leaflet syndrome, or an insignificant non-ejection systolic click. *Am Heart J* 1979;97:277-85.
72. BARLOW JB, POCOCK WA. Billowing, floppy, prolapsed or flail mitral valves? *Am J Cardiol* 1985;55:501-2.
73. BARLOW JB, POCOCK WA. Mitral leaflet billowing and prolapse. Implications for management. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988;1:543-7.

- 
74. BARLOW JB, POCOCK WA. Mitral valve billowing and prolapse: perspective at 25 years. *Herz* 1988;13:227-34.
  75. Jones T. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA* 1944;126:481-4.
  76. JONES criteria (modified) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1955;24:291-3.
  77. Perloff JK, Child JS, Edwards JE. New guidelines for the clinical diagnosis of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1986;57:1124-9.
  78. Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:338-48.
  79. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1987;75:756-67.
  80. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, Harrigan P, Weyman AE. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1010-9.
  81. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1989;80:589-98.
  82. Devereux RB, Kramer-Fox R, Shear MK, Kligfield P, Pini R, Savage DD. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic, and prognostic considerations. *Am Heart J* 1987;113:1265-80.
  83. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferre M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1989;320:1031-6.
  84. Freed LA, Levy D, Levine RA et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Engl J Med* 1999;341:1-7.
  85. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM et al. Lack of Evidence of an Association between Mitral-Valve Prolapse and Stroke in Young Patients. *N Engl J Med* 1999;341:8-13.

86. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:e1-148.
87. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1091-110.
88. Nishimura RA, McGoon MD. Perspectives on Mitral-Valve Prolapse. *N Engl J Med* 1999;341:48-a.
89. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Heart disease*. 7th ed. 2004.
90. Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MV. The floppy mitral valve. Study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy, and forensic material. *Br Heart J* 1978;40:468-81.
91. Frable WJ. Mucinous degeneration of the cardiac valves: the "floppy valve" syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;58:62-70.
92. McCarthy LJ, Wolf PL. Muroid degeneration of heart valves: "blue valve syndrome". *Am J Clin Pathol* 1970;54:852-6.
93. Pomerance A. Ballooning deformity (muroid degeneration) of atrioventricular valves. *Br Heart J* 1969;31:343-51.
94. Kern WH, Tucker BL. Myxoid changes in cardiac valves: pathologic, clinical, and ultrastructural studies. *Am Heart J* 1972;84:294-301.
95. Rippe J, Fishbein MC, Carabello B et al. Primary myxomatous degeneration of cardiac valves. Clinical, pathological, haemodynamic, and echocardiographic profile. *Br Heart J* 1980;44:621-9.

96. Sherman EB, Char F, Dungan WT, Campbell GS. Myxomatous transformation of the mitral valve producing mitral insufficiency. Floppy valve syndrome. *Am J Dis Child* 1970;119:171-5.
97. Jamshidi A, Klein-Robbenhaar J. Myxomatous transformation of the aortic and mitral valve with subaortic "sail-like" membrane. *Am J Med* 1970;49:114-7.
98. Davis RH, Schuster B, Knoebel SB, Fisch C. Myxomatous degeneration of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1971;28:449-55.
99. Kumar N, Kumar M, Duran CM. A revised terminology for recording surgical findings of the mitral valve. *J Heart Valve Dis* 1995;4:70-5.
100. Carpentier AF, Lessana A, Relland JY et al. The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1177-85.
101. Pellerin D, Brecker S, Veyrat C. Degenerative mitral valve disease with emphasis on mitral valve prolapse. *Heart* 2002;88 Suppl 4:iv20-iv28.
102. Foster GP, Isselbacher EM, Rose GA, Torchiana DF, Akins CW, Picard MH. Accurate localization of mitral regurgitant defects using multiplane transesophageal echocardiography. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1025-31.
103. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, Fukumoto Y, Libby P, Schoen FJ. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation* 2001;104:2525-32.
104. King BD, Clark MA, Baba N, Kilman JW, Wooley CF. "Myxomatous" mitral valves: collagen dissolution as the primary defect. *Circulation* 1982;66:288-96.
105. Gutiérrez-Chico, Zamorano, Orejas et al. Accuracy of Real-Time 3D Echocardiography to Describe the Pathologic Scallops of Patients With Mitral Prolapse [abstr]. *Eur Heart J* 2004;25:625-672.
106. Pepi M, Tamborini G, Maltagliati A et al. Head-to-Head Comparison of Two- and Three-Dimensional Transthoracic and Transesophageal Echocardiography in the Localization of Mitral Valve Prolapse. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:2524-30.
107. Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, Tixier D, Bruneval P, Carpentier A. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiovasc Pathol* 1999;8:81-92.

108. Pomerance A. Ageing changes in human heart valves. *Br Heart J* 1967;29:222-31.
109. Shrivastava S, Guthrie RB, Edwards JE. Prolapse of the mitral valve. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1977;46:57-61.
110. Stein PD, Wang CH, Riddle JM, Sabbah HN, Magilligan DJ, Jr., Hawkins ET. Scanning electron microscopy of operatively excised severely regurgitant floppy mitral valves. *Am J Cardiol* 1989;64:392-4.
111. Baker PB, Bansal G, Boudoulas H, Kolibash AJ, Kilman J, Wooley CF. Floppy mitral valve chordae tendineae: histopathologic alterations. *Hum Pathol* 1988;19:507-12.
112. BERENSON GS, GEER JC. Heart disease in the Hurler and Marfan syndromes. *Arch Intern Med* 1963;111:58-69.
113. Cole WG, Chan D, Hickey AJ, Wilcken DE. Collagen composition of normal and myxomatous human mitral heart valves. *Biochem J* 1984;219:451-60.
114. Lis Y, Burleigh MC, Parker DJ, Child AH, Hogg J, Davies MJ. Biochemical characterization of individual normal, floppy and rheumatic human mitral valves. *Biochem J* 1987;244:597-603.
115. Henney AM, Tsipouras P, Schwartz RC, Child AH, Devereux RB, Leech GJ. Genetic evidence that mutations in the COL1A1, COL1A2, COL3A1, or COL5A2 collagen genes are not responsible for mitral valve prolapse. *Br Heart J* 1989;61:292-9.
116. Wordsworth P, Ogilvie D, Akhras F, Jackson G, Sykes B. Genetic segregation analysis of familial mitral valve prolapse shows no linkage to fibrillar collagen genes. *Br Heart J* 1989;61:300-6.
117. Caira FC, Stock SR, Gleason TG et al. Human Degenerative Valve Disease Is Associated With Up-Regulation of Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5 Receptor-Mediated Bone Formation. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47:1707-12.
118. Tomaru T, Uchida Y, Mohri N, Mori W, Furuse A, Asano K. Postinflammatory mitral and aortic valve prolapse: a clinical and pathological study. *Circulation* 1987;76:68-76.
119. Brown AK, Anderson V. Two dimensional echocardiography and the tricuspid valve. Leaflet definition and prolapse. *Br Heart J* 1983;49:495-500.

120. Tei C, Shah PM, Cherian G, Trim PA, Wong M, Ormiston JA. Echocardiographic evaluation of normal and prolapsed tricuspid valve leaflets. *Am J Cardiol* 1983;52:796-800.
121. Brown AK, Anderson V. Normal and prolapsed tricuspid valve leaflets. *Am J Cardiol* 1984;54:246.
122. Rippe JM, Angoff G, Sloss LJ, Wynne J, Alpert JS. Multiple floppy valves: an echocardiographic syndrome. *Am J Med* 1979;66:817-24.
123. Raichlen JS, Brest AN. Tricuspid valve prolapse. *Cardiovasc Clin* 1987;17:97-109.
124. Rodger JC, Morley P. Abnormal aortic valve echoes in mitral prolapse. Echocardiographic features of floppy aortic valve. *Br Heart J* 1982;47:337-43.
125. Monteleone PL, Fagan LF. Possible X-linked congenital heart disease. *Circulation* 1969;39:611-4.
126. Newbury-Ecob RA, Zuccollo JM, Rutter N, Young ID. Sex linked valvular dysplasia. *J Med Genet* 1993;30:873-4.
127. Kyndt F, Schott JJ, Trochu JN et al. Mapping of X-linked myxomatous valvular dystrophy to chromosome Xq28. *Am J Hum Genet* 1998;62:627-32.
128. Shappell SD, Marshall CE, Brown RE, Bruce TA. Sudden death and the familial occurrence of mid-systolic click, late systolic murmur syndrome. *Circulation* 1973;48:1128-34.
129. Weiss AN, Mimbs JW, Ludbrook PA, Sobel BE. Echocardiographic detection of mitral valve prolapse. Exclusion of false positive diagnosis and determination of inheritance. *Circulation* 1975;52:1091-6.
130. Bareiss P, Christmann D, Beissel J. [Familial forms of the mid-end systolic click and murmur syndrome with deviations of left ventricular kinetics]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1976;69:71-81.
131. Cooper MJ, Abinader EG. Family history in assessing the risk for progression of mitral valve prolapse. Report of a kindred. *Am J Dis Child* 1981;135:647-9.
132. Devereux RB, Brown WT, Kramer-Fox R, Sachs I. Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression. *Ann Intern Med* 1982;97:826-32.

133. Strahan NV, Murphy EA, Fortuin NJ, Come PC, Humphries JO. Inheritance of the mitral valve prolapse syndrome. Discussion of a three-dimensional penetrance model. *Am J Med* 1983;74:967-72.
134. Chen WW, Chan FL, Wong PH, Chow JS. Familial occurrence of mitral valve prolapse: is this related to the straight back syndrome? *Br Heart J* 1983;50:97-100.
135. Disse S, Abergel E, Berrebi A et al. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet* 1999;65:1242-51.
136. Freed LA, Acierno JS, Jr., Dai D et al. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet* 2003;72:1551-9.
137. Nesta F, Leyne M, Yosefy C et al. New Locus for Autosomal Dominant Mitral Valve Prolapse on Chromosome 13: Clinical Insights From Genetic Studies. *Circulation* 2005;112:2022-30.
138. Oceandy D, Yusoff R, Baudoin FM, Neyses L, Ray SG. Promoter polymorphism of the matrix metalloproteinase 3 gene is associated with regurgitation and left ventricular remodelling in mitral valve prolapse patients. *Eur J Heart Fail* 2007.
139. Hancock EW, Cohn K. The syndrome associated with midsystolic click and late systolic murmur. *Am J Med* 1966;41:183-96.
140. Malcolm AD, Bougher DR, Kostuk WJ, Ahuja SP. Clinical features and investigative findings in presence of mitral leaflet prolapse. Study of 85 consecutive patients. *Br Heart J* 1976;38:244-56.
141. Wooley CF. Where are the diseases of yesteryear? DaCosta's syndrome, soldiers heart, the effort syndrome, neurocirculatory asthenia--and the mitral valve prolapse syndrome. *Circulation* 1976;53:749-51.
142. Wooley CF. The mitral valve prolapse syndrome. *Hosp Pract (Off Ed)* 1983;18:163-4.
143. Boudoulas H, Kolibash AJ, Jr., Baker P, King BD, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am Heart J* 1989;118:796-818.
144. Boudoulas H, Wooley CF. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse/mitral valvular regurgitation: effects on the circulation. *J Cardiol* 2001;37 Suppl 1:15-20.

145. Boudoulas H, Wooley CF. Floppy Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, and Mitral Valvular Regurgitation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2001;3:15-24.
146. Boudoulas H, Reynolds JC, Mazzaferri E, Wooley CF. Mitral valve prolapse syndrome: the effect of adrenergic stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:638-44.
147. Boudoulas H, King BD, Wooley CF. Mitral valve prolapse: a marker for anxiety or overlapping phenomenon? *Psychopathology* 1984;17 Suppl 1:98-106.
148. Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse syndrome: evidence of autonomic dysfunction. *J Cardiol Suppl* 1987;14:3-12.
149. Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse syndrome. Evidence of hyperadrenergic state. *Postgrad Med* 1988;Spec No:152-62.
150. Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse syndrome: neuro-endocrinological aspects. *Herz* 1988;13:249-58.
151. Boudoulas H. Mitral valve prolapse: etiology, clinical presentation and neuroendocrine function. *J Heart Valve Dis* 1992;1:175-88.
152. Devereux RB, Kramer-Fox R. Gender differences in mitral valve prolapse. *Cardiovasc Clin* 1989;19:243-58.
153. Savage DD, Devereux RB, Garrison RJ et al. Mitral valve prolapse in the general population. 2. Clinical features: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:577-81.
154. Devereux RB, Kramer-Fox R, Brown WT et al. Relation between clinical features of the mitral prolapse syndrome and echocardiographically documented mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:763-72.
155. Devereux RB, Hawkins I, Kramer-Fox R et al. Complications of mitral valve prolapse. Disproportionate occurrence in men and older patients. *Am J Med* 1986;81:751-8.
156. Levy D, Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987;113:1281-90.
157. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Spitzer MC. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1989;63:317-21.



158. Peller OG, Devereux RB, Schreiber TL, McNulty A. Lack of association between acute myocardial infarction and mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1988;62:1297.
159. Fontana ME, Pence HL, Leighton RF, Wooley CF. The varying clinical spectrum of the systolic click-late systolic murmur syndrome. *Circulation* 1970;41:807-16.
160. Devereux RB, Perloff JK, Reichek N, Josephson ME. Mitral valve prolapse. *Circulation* 1976;54:3-14.
161. Fontana ME, Wooley CF, Leighton RF, Lewis RP. Postural changes in left ventricular and mitral valvular dynamics in the systolic click - late systolic murmur syndrome. *Circulation* 1975;51:165-13.
162. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995;75:1028-32.
163. Duren DR, Becker AE, Dunning AJ. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:42-7.
164. Guy FC, MacDonald RP, Fraser DB, Smith ER. Mitral valve prolapse as a cause of hemodynamically important mitral regurgitation. *Can J Surg* 1980;23:166-70.
165. Waller BF, Morrow AG, Maron BJ et al. Etiology of clinically isolated, severe, chronic, pure mitral regurgitation: analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement. *Am Heart J* 1982;104:276-88.
166. Hickey AJ, MacMahon SW, Wilcken DE. Mitral valve prolapse and bacterial endocarditis: when is antibiotic prophylaxis necessary? *Am Heart J* 1985;109:431-5.
167. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987;62:22-34.
168. Danielsen R, Nordrehaug JE, Vik-Mo H. High occurrence of mitral valve prolapse in cardiac catheterization patients with pure isolated mitral regurgitation. *Acta Med Scand* 1987;221:33-8.
169. Cohn LH, Couper GS, Aranki SF, Rizzo RJ, Kinchla NM, Collins JJ, Jr. Long-term results of mitral valve reconstruction for regurgitation of the myxomatous mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:143-50.

170. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA, Jr., Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313:1305-9.
171. Wilcken DE, Hickey AJ. Lifetime risk for patients with mitral valve prolapse of developing severe valve regurgitation requiring surgery. *Circulation* 1988;78:10-4.
172. Kolibash AJ, Jr., Kilman JW, Bush CA, Ryan JM, Fontana ME, Wooley CF. Evidence for progression from mild to severe mitral regurgitation in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1986;58:762-7.
173. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:1298-304.
174. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ, III et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002;106:1355-61.
175. LeBauer EJ, Perloff JK, Keliher TF. The isolated systolic click with bacterial endocarditis. *Am Heart J* 1967;73:534-7.
176. Lachman AS, Bramwell-Jones DM, Lakier JB, POCOCK WA, BARLOW JB. Infective endocarditis in the billowing mitral leaflet syndrome. *Br Heart J* 1975;37:326-30.
177. Clemens JD, Horwitz RI, Jaffe CC, Feinstein AR, Stanton BF. A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1982;307:776-81.
178. MacMahon SW, Roberts JK, Kramer-Fox R, Zucker DM, Roberts RB, Devereux RB. Mitral valve prolapse and infective endocarditis. *Am Heart J* 1987;113:1291-8.
179. MacMahon SW, Hickey AJ, Wilcken DE, Wittes JT, Feneley MP, Hickie JB. Risk of infective endocarditis in mitral valve prolapse with and without precordial systolic murmurs. *Am J Cardiol* 1987;59:105-8.
180. Mills P, Rose J, Hollingsworth J, Amara I, Craige E. Long-term prognosis of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1977;297:13-8.
181. Danchin N, Voiriot P, Briancon S et al. Mitral valve prolapse as a risk factor for infective endocarditis. *Lancet* 1989;1:743-5.

182. Barnett HJ, Jones MW, Boughner DR, Kostuk WJ. Cerebral ischemic events associated with prolapsing mitral valve. *Arch Neurol* 1976;33:777-82.
183. Barnett HJ, Boughner DR, Taylor DW, Cooper PE, Kostuk WJ, Nichol PM. Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. *N Engl J Med* 1980;302:139-44.
184. Wilson LA, Keeling PW, Malcolm AD, Russel RW, Webb-Peploe MM. Visual complications of mitral leaflet prolapse. *Br Med J* 1977;2:86-8.
185. Hanson MR, Conomy JP, Hodgman JR. Brain events associated with mitral valve prolapse. *Stroke* 1980;11:499-506.
186. de Bono DP, Warlow CP. Potential sources of emboli in patients with presumed transient cerebral or retinal ischaemia. *Lancet* 1981;1:343-6.
187. Scharf RE, Hennerici M, Bluschke V, Lueck J, Kladetzky RG. Cerebral ischemia in young patients: it is associated with mitral valve prolapse and abnormal platelet activity in vivo? *Stroke* 1982;13:454-8.
188. Sandok BA, Giuliani ER. Cerebral ischemic events in patients with mitral valve prolapse. *Stroke* 1982;13:448-50.
189. Tharakan J, Ahuja GK, Manchanda SC, Khanna A. Mitral valve prolapse and cerebrovascular accidents in the young. *Acta Neurol Scand* 1982;66:295-302.
190. Schnee MA, Bucal AA. Fatal embolism in mitral valve prolapse. *Chest* 1983;83:285-7.
191. Egeblad H, Soelberg SP. Prevalence of mitral valve prolapse in younger patients with cerebral ischaemic attacks. A blinded controlled study. *Acta Med Scand* 1984;216:385-91.
192. Kouvaras G, Bacoulas G. Association of mitral valve leaflet prolapse with cerebral ischaemic events in the young and early middle-aged patient. *Q J Med* 1985;56:387-92.
193. Adams HP, Jr., Butler MJ, Biller J, Toffol GJ. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 1986;43:793-6.
194. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. Cause and prognosis. *Arch Neurol* 1987;44:479-82.

195. Kelley RE, Pina I, Lee SC. Cerebral ischemia and mitral valve prolapse: case-control study of associated factors. *Stroke* 1988;19:443-6.
196. Jones HR, Jr., Naggar CZ, Seljan MP, Downing LL. Mitral valve prolapse and cerebral ischemic events. A comparison between a neurology population with stroke and a cardiology population with mitral valve prolapse observed for five years. *Stroke* 1982;13:451-3.
197. Wolf PA, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Mitral valve prolapse and risk of stroke. *Stroke* 1983;14:1010-2.
198. Heck AF. Neurologic aspects of mitral valve prolapse. *Angiology* 1989;40:743-51.
199. Petty GW, Orenchia AJ, Khandheria BK, Whisnant JP. A population-based study of stroke in the setting of mitral valve prolapse: risk factors and infarct subtype classification. *Mayo Clin Proc* 1994;69:632-4.
200. Barletta GA, Gagliardi R, Benvenuti L, Fantini F. Cerebral ischemic attacks as a complication of aortic and mitral valve prolapse. *Stroke* 1985;16:219-23.
201. Jeresaty RM. Sudden death in the mitral valve prolapse-click syndrome. *Am J Cardiol* 1976;37:317-8.
202. Winkle RA, Lopes MG, Popp RL, Hancock EW. Life-threatening arrhythmias in the mitral valve prolapse syndrome. *Am J Med* 1976;60:961-7.
203. DeMaria AN, Amsterdam EA, Vismara LA, Neumann A, Mason DT. Arrhythmias in the mitral valve prolapse syndrome. Prevalence, nature, and frequency. *Ann Intern Med* 1976;84:656-60.
204. Chesler E, King RA, Edwards JE. The myxomatous mitral valve and sudden death. *Circulation* 1983;67:632-9.
205. POCOCK WA, Bosman CK, Chesler E, BARLOW JB, Edwards JE. Sudden death in primary mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1984;107:378-82.
206. Allen H, Harris A, LEATHAM A. Significance and prognosis of an isolated late systolic murmur: a 9- to 22-year follow-up. *Br Heart J* 1974;36:525-32.
207. Babuty D, Cosnay P, Breuillac JC et al. Ventricular arrhythmia factors in mitral valve prolapse. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1090-9.

208. Zuppiroli A, Mori F, Favilli S et al. Arrhythmias in mitral valve prolapse: relation to anterior mitral leaflet thickening, clinical variables, and color Doppler echocardiographic parameters. *Am Heart J* 1994;128:919-27.
209. Kligfield P, Levy D, Devereux RB, Savage DD. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987;113:1298-307.
210. Kligfield P, Hochreiter C, Niles N, Devereux RB, Borer JS. Relation of sudden death in pure mitral regurgitation, with and without mitral valve prolapse, to repetitive ventricular arrhythmias and right and left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 1987;60:397-9.
211. Stoddard MF, Prince CR, Dillon S, Longaker RA, Morris GT, Liddell NE. Exercise-induced mitral regurgitation is a predictor of morbid events in subjects with mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:693-9.
212. Takamoto T, Nitta M, Tsujibayashi T, Taniguchi K, Marumo F. [The prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative study]. *J Cardiol Suppl* 1991;25:75-86.
213. Chandraratna PA, Nimalasuriya A, Kawanishi D, Duncan P, Rosin B, Rahimtoola SH. Identification of the increased frequency of cardiovascular abnormalities associated with mitral valve prolapse by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;54:1283-5.
214. Malkowski MJ, Boudoulas H, Wooley CF, Guo R, Pearson AC. Spectrum of structural abnormalities in floppy mitral valve echocardiographic evaluation. *American Heart Journal* 1996;132:145-51.
215. Kim S, Kuroda T, Nishinaga M et al. Relationship between severity of mitral regurgitation and prognosis of mitral valve prolapse: echocardiographic follow-up study. *Am Heart J* 1996;132:348-55.
216. Fukuda N, Oki T, Iuchi A et al. Predisposing factors for severe mitral regurgitation in idiopathic mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995;76:503-7.
217. Hickey AJ, Wilcken DE. Prevalence of mitral valve prolapse in an Australian population. *Lancet* 1980;1:1366.
218. Carabello BA. The changing unnatural history of valvular regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1992;53:191-9.

- 
219. Levine HJ, Gaasch WH. Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1083-91.
220. Wisenbaugh T, Essop R, Rothlisberger C, Sareli P. Effects of a single oral dose of captopril on left ventricular performance in severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1992;69:348-53.
221. Rothlisberger C, Sareli P, Wisenbaugh T. Comparison of single dose nifedipine and captopril for chronic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1994;73:978-81.
222. Schon HR, Schroter G, Blomer H, Schomig A. Beneficial effects of a single dose of quinapril on left ventricular performance in chronic mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1994;73:785-91.
223. Tischler MD, Battle RW, Ashikaga T, Niggel J, Rowen M, LeWinter MM. Effects of exercise on left ventricular performance determined by echocardiography in chronic, severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1996;77:397-402.
224. Cohn LH, DiSesa VJ, Couper GS, Peigh PS, Kowalker W, Collins JJ, Jr. Mitral valve repair for myxomatous degeneration and prolapse of the mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:987-92.
225. David TE, Omran A, Armstrong S, Sun Z, Ivanov J. Long-term results of mitral valve repair for myxomatous disease with and without chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1279-85.
226. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. *Circulation* 1995;91:1022-8.
227. Deloche A, Jebara VA, Relland JY et al. Valve repair with Carpentier techniques. The second decade. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:990-1001.
228. Odell JA, Orszulak TA. Surgical repair and reconstruction of valvular lesions. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:135-43.
229. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, Avierinos JF, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation* 2001;104:I1-I7.

- 230. Green GR, Dagum P, Glasson JR et al. Semirigid or flexible mitral annuloplasty rings do not affect global or basal regional left ventricular systolic function. *Circulation* 1998;98:II128-II135.
- 231. Braunberger E, Deloche A, Berrebi A et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation* 2001;104:I8-11.
- 232. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation* 1999;99:400-5.
- 233. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB et al. Early surgery in patients with mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term outcome study. *Circulation* 1997;96:1819-25.
- 234. Sochowski RA, Chan KL, Ascah KJ, Bedard P. Comparison of accuracy of transesophageal versus transthoracic echocardiography for the detection of mitral valve prolapse with ruptured chordae tendineae (flail mitral leaflet). *Am J Cardiol* 1991;67:1251-5.
- 235. Zamorano J, Erbel R, Mackowski T, Alfonso F, Meyer J. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1992;69:419-22.
- 236. Caldarera I, Van Herwerden LA, Taams MA, Bos E, Roelandt JR. Multiplane transoesophageal echocardiography and morphology of regurgitant mitral valves in surgical repair. *Eur Heart J* 1995;16:999-1006.
- 237. Langholz D, Mackin WJ, Wallis DE, Jacobs WR, Scanlon PJ, Louie EK. Transesophageal echocardiographic assessment of systolic mitral leaflet displacement among patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1998;135:197-206.
- 238. Agricola E, Oppizzi M, De Bonis M et al. Multiplane transesophageal echocardiography performed according to the guidelines of the American Society of Echocardiography in patients with mitral valve prolapse, flail, and endocarditis: diagnostic accuracy in the identification of mitral regurgitant defects by correlation with surgical findings. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:61-6.
- 239. Lambert AS, Miller JP, Merrick SH et al. Improved Evaluation of the Location and Mechanism of Mitral Valve Regurgitation with a Systematic Transesophageal Echocardiography Examination. *Anesth Analg* 1999;88:1205.

- 
240. Grewal KS, Malkowski MJ, Kramer CM, Dianzaumba S, Reichek N. Multiplane transesophageal echocardiographic identification of the involved scallop in patients with flail mitral valve leaflet: intraoperative correlation. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:966-71.
241. Omran AS, Woo A, David TE, Feindel CM, Rakowski H, Siu SC. Intraoperative transesophageal echocardiography accurately predicts mitral valve anatomy and suitability for repair. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:950-7.
242. Schwartz SL, Cao QL, Azevedo J, Pandian NG. Simulation of intraoperative visualization of cardiac structures and study of dynamic surgical anatomy with real-time three-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1994;73:501-7.
243. Pai RG, Tanimoto M, Jintapakorn W, Azevedo J, Pandian NG, Shah PM. Volume-rendered three-dimensional dynamic anatomy of the mitral annulus using a transesophageal echocardiographic technique. *J Heart Valve Dis* 1995;4:623-7.
244. Salustri A, Becker AE, van Herwerden L, Vletter WB, Ten Cate FJ, Roelandt JRTC. Three-dimensional echocardiography of normal and pathologic mitral valve: A comparison with two-dimensional transesophageal echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;27:1502-10.
245. Hozumi T, Yoshikawa J, Yoshida K, Akasaka T, Takagi T, Yamamuro A. Assessment of flail mitral leaflets by dynamic three-dimensional echocardiographic imaging. *Am J Cardiol* 1997;79:223-5.
246. Cheng TO, Xie MX, Wang XF, Li ZA, Hu G. Evaluation of mitral valve prolapse by four-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1997;133:120-9.
247. Godoy IE, Bednarz J, Sugeng L, Mor-Avi V, Spencer KT, Lang RM. Three-dimensional echocardiography in adult patients: comparison between transthoracic and transesophageal reconstructions. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:1045-52.
248. Chauvel C, Bogino E, Clerc P et al. Usefulness of three-dimensional echocardiography for the evaluation of mitral valve prolapse: an intraoperative study. *J Heart Valve Dis* 2000;9:341-9.
249. Macnab A, Jenkins NP, Bridgewater BJ et al. Three-dimensional echocardiography is superior to multiplane transoesophageal echo in the assessment of regurgitant mitral valve morphology. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:212-22.



250. Macnab A, Jenkins NP, Ewington I et al. A method for the morphological analysis of the regurgitant mitral valve using three dimensional echocardiography. *Heart* 2004;90:771-6.
251. Wilcox I, Fletcher PJ, Bailey BP. Colour Doppler echocardiographic assessment of regurgitant flow in mitral valve prolapse. *Eur Heart J* 1989;10:872-9.
252. Ansari A, Maron BJ. Leaflet-Dependent Spectrum of Regurgitant Jet in Mitral Valve Prolapse. *Circulation* 1998;97:805.
253. Stewart WJ, Currie PJ, Salcedo EE et al. Evaluation of mitral leaflet motion by echocardiography and jet direction by Doppler color flow mapping to determine the mechanisms of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1353-61.
254. Mohr-Kahaly S, Erbel R, Zenker G, Bohlander M, Esser M, Meyer J. Flow patterns of mitral regurgitation due to different etiologies: analysis by color-coded Doppler echocardiography. *Int J Cardiol* 1989;23:231-7.
255. Grayburn PA, Berk MR, Spain MG, Harrison MR, Smith MD, DeMaria AN. Relation of echocardiographic morphology of the mitral apparatus to mitral regurgitation in mitral valve prolapse: assessment by Doppler color flow imaging. *Am Heart J* 1990;119:1095-102.
256. Yoshida K, Yoshikawa J, Yamaura Y et al. Value of acceleration flows and regurgitant jet direction by color Doppler flow mapping in the evaluation of mitral valve prolapse. *Circulation* 1990;81:879-85.
257. Belohlavek M, Foley DA, Gerber TC, Greenleaf JF, Seward JB. Three-dimensional reconstruction of color Doppler jets in the human heart. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:553-60.
258. Bohs LN, Friemel BH, Kisslo J, Harfe DT, Nightingale KR, Trahey GE. Three-dimensional flow images by reconstruction from two-dimensional vector velocity maps. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:915-23.
259. Delabays A, Sugeng L, Pandian NG et al. Dynamic three-dimensional echocardiographic assessment of intracardiac blood flow jets. *The American Journal of Cardiology* 1995;76:1053-8.
260. De Simone R, Glombitza G, Vahl CF, Albers J, Meinzer HP, Hagl S. Assessment of mitral regurgitant jets by three-dimensional color Doppler. *The Annals of Thoracic Surgery* 1999;67:494-9.

- 
261. Sugeng L, Spencer KT, Mor-Avi V et al. Dynamic Three-Dimensional Color Flow Doppler: An Improved Technique for the Assessment of Mitral Regurgitation. *Echocardiography* 2003;20:265-73.
262. Gutierrez-Chico JL, Zamorano JL, Perez de Isla L et al. Comparison of left ventricular volumes and ejection fractions measured by three-dimensional echocardiography versus by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance in patients with various cardiomyopathies. *The American Journal of Cardiology* 2005;95:809-13.
263. Caiani EG, Corsi C, Zamorano J et al. Improved semiautomated quantification of left ventricular volumes and ejection fraction using 3-dimensional echocardiography with a full matrix-array transducer: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:779-88.
264. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S et al. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J* 2006;27:460-8.
265. Zamorano J, Perez de Isla L, Sugeng L et al. Non-invasive assessment of mitral valve area during percutaneous balloon mitral valvuloplasty: role of real-time 3D echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:2086-91.
266. Zamorano J, Cordeiro P, Sugeng L et al. Real-time three-dimensional echocardiography for rheumatic mitral valve stenosis evaluation: An accurate and novel approach. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:2091-6.
267. Abo K, Hozumi T, Fukuda S et al. [Usefulness of transthoracic freehand three-dimensional echocardiography for the evaluation of mitral valve prolapse]. *J Cardiol* 2004;43:17-22.
268. Gutierrez-Chico JL, Zamorano JL, Bover Freire R, Perez de Isla L, Almeria Valera C, Macaya C. Analysis With Real-Time 3D-Echo of Mitral Regurgitant Jets Gives Important Information for Segmental Analysis in Mitral Prolapse [abstr]. *Eur Heart J* 2005;26:691.



---

*“Siamo nani”, ammise Guglielmo, “ma nani che stanno sulle spalle di quei giganti, e nella nostra pochezza riusciamo talora a vedere più lontano di loro sull’orizzonte”.*

*Umberto Eco*

Il nome della rosa.

---



(“Somos enanos”, admitió Guillermo, “pero enanos que están sobre los hombros de aquellos gigantes, y en nuestra cortedad conseguimos a veces ver más lejos que ellos en el horizonte”).